

AUS DER KLINIK FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL- UND
TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. MED. J. WERNER

**MORBUS CROHN -
TRANSLATIONALE UND KLINISCH-CHIRURGISCHE ASPEKTE**

HABILITATIONSSCHRIFT

FÜR DAS FACH CHIRURGIE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

VORGELEGT VON
DR. MED. FLORIAN KÜHN

2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet	4
2.1 Folgen der chronischen Entzündung und Immunsuppression bei M. Crohn	4
2.1.1 T-Zell-Immunantwort gegenüber Frameshift-Peptiden bei CED	4
2.1.2 Etablierung und Charakterisierung von Zelllinie und Xenograft eines Crohn-assozierten Kolonkarzinoms	5
2.1.3 Darmbarrierestörung und chronische Entzündung führen zu signifikanten Knochenveränderungen im Mausmodell	7
2.2 Chirurgische Risikofaktoren und Komplikationsmanagement bei M. Crohn	10
2.2.1 Risikofaktoren für chirurgische Komplikationen bei M. Crohn	10
2.2.2 Management bei Nahtinsuffizienz nach kolorektaler Chirurgie	12
2.2.3 Klinischer Algorithmus bei Passagestörung des Dünndarms	14
2.2.4 Prädiktion der Kontinenzleistung vor Stomarückverlagerung - Wasserhalteversuch und Manometrie	16
3. Zusammenfassung	19
4. Literatur	23
5. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung	28

1. Einleitung

Der M. Crohn ist noch immer eine kausal unheilbare Erkrankung und befällt potenziell den gesamten Magen-Darm-Trakt. Die primäre Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist konservativ und die Indikation zur Operation sollte heutzutage unbedingt interdisziplinär gestellt werden. Bei M. Crohn werden ausschließlich Komplikationen operiert, die interventionell oder medikamentös nicht therapierbar sind. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa ist bei M. Crohn eine komplette Entfernung des Krankheitssubstrates nicht möglich. Trotz der Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie und eines mittlerweile signifikant späteren OP-Zeitpunktes wird jedoch weiterhin bei einem Großteil der Patienten mit M. Crohn im Laufe des Lebens eine chirurgische Intervention notwendig (Rungoe et al., 2014). Die intensivierete medikamentöse – immunsupprimierende oder immunmodulierende – Therapie birgt einerseits ein erhöhtes Risiko von Neoplasien und hat andererseits auch das chirurgische Management bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) verändert.

Im vorliegenden Habilitationsprojekt wurden die Auswirkungen einer intensivierten medikamentösen Therapie, Mechanismen der malignen Entartung sowie Prädiktoren für die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention und chirurgische Komplikationen untersucht. Des Weiteren wurde u.a. der Stellenwert von für Patienten mit M. Crohn möglicherweise wichtigen klinischen Tests (Gastrografin-Test, Wasserhalteversuch) untersucht.

2. Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

2.1 Folgen der chronischen Entzündung und Immunsuppression bei Morbus Crohn

2.1.1 T-Zell-Immunantwort gegenüber Frameshift-Peptiden bei CED

Eine langfristige Immunsuppression ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung von Neoplasien. So konnte bei Patienten unter Immunsuppression nach Transplantation eine erhöhte Inzidenz an Hautkrebs, Lymphomen und akuter myeloischer Leukämie nachgewiesen werden (Opelz und Henderson, 1993; Gale und Opelz, 2012). Das Immunsuppressivum Azathioprin kann post transplantationem zu einer DNA Mismatch-Repair-Defizienz und konsekutiv zu Frameshift-Mutationen führen (Offman et al., 2004). Auch oxidativer Stress, infolge chronischer Entzündungen, kann das sog. Mismatch-Repair-System beeinflussen und konsekutiv DNA-Schäden verursachen (Gasche et al, 2001; Lee et al., 2003). Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) sind häufig beiden Faktoren ausgesetzt, was hypothetisch zu einer erhöhten Anzahl von Frameshift-Mutationen führt. Allerdings gibt es hierzu nur sehr wenig Daten mit größtenteils widersprüchlichen Ergebnissen. Ziel dieser Arbeit war es die zelluläre Immunantwort gegen MSI-induzierte Frameshift-Peptide (FSPs) bei Patienten mit CED, mit und ohne Thiopurin-basierte immunsuppressive Behandlung, zu messen. Die Analyse zeigte eine signifikant erhöhte Immunantwort gegen MSI-induzierte FSPs bei Patienten mit CED im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte (Kuehn et al. 2015). Patienten mit M. Crohn zeigten eine ähnlich stark ausgeprägte Immunantwort wie Patienten mit Colitis ulcerosa. Azathioprin und die Dauer der Erkrankung hatten einen signifikanten Einfluss auf die Immunantwort gegenüber FSPs. Die Dauer oder die kumulative Dosis der Azathioprinbehandlung beeinflusste die FSP-spezifische T-Zell-Reaktivität jedoch nicht. Bei Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt Azathioprin erhalten hatten, war die Krankheitsdauer der einzige Prädiktor für eine erhöhte FSP-Antwort (Kuehn et al. 2015).

Dies ist die erste Arbeit, die eine erhöhte Immunantwort gegen MSI-induzierte FSPs bei Patienten mit CED zeigt. Die Daten implizieren, dass eine funktionale Verbindung zwischen CED und MSI besteht. Darüber hinaus legen diese Daten nahe, dass FSPs

eine wichtige Gruppe von Antigenen bei CED Patienten darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie haben potenzielle Auswirkungen auf das Screening, die Diagnose und das klinische Management von CED-Patienten.

2.1.2 Etablierung und Charakterisierung von Zelllinie und Xenograft eines Crohn-assoziierten Kolonkarzinoms

CED sind mit einem erhöhten Risiko für Darmkrebs verbunden. Zusammen mit den erblichen kolorektalen Krebs-Syndromen wie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und dem Lynch-Syndrom, gehören die CED zu den Hochrisikogruppen für das kolorektale Karzinom (CRC) (Xie und Itzkowitz, 2008). Im Vergleich zur Colitis ulcerosa wurde das Crohn-assoziierte CRC bisher jedoch deutlich weniger detailliert untersucht. Bei der Untergruppe von Crohn-Patienten mit einer langjährigen Kolitis ist das CRC-Risiko aber ähnlich hoch wie bei Colitis ulcerosa (Sachar DB, 1994). Eine bevölkerungsbasierte Studie aus Kanada bestätigte, dass das CRC-Risiko bei Patienten mit Colitis ulcerosa und M. Crohn etwa 2-3-fach höher ist als das der allgemeinen Bevölkerung (Bernstein et al., 2001). Eine Meta-Analyse verschiedener populationsbasierter Studien zeigte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für CRC und Dünndarmkrebs bei Patienten mit M. Crohn (Jess et al., 2005). Auch ist das Colitis-assoziierte Karzinom (CAC) bei M. Crohn nicht nur auf entzündlich veränderte Segmente beschränkt (Sachar DB, 1994). In einer Serie aus dem Mount-Sinai Krankenhaus in New York trat ca. ein Drittel der CAC weit proximal oder distal des makroskopisch offensichtlichen Crohn-Befalls auf (Greenstein et al., 1980). Dies wurde in einer neueren Studie bestätigt, in der bis zu 42% der Crohn-Patienten Tumoren in nicht entzündlich veränderten Arealen entwickelten (Bressenot et al., 2014). Patienten mit CAC sind signifikant jünger als Patienten mit sporadischem CRC (Peyrin-Biroulet et al., 2012). Auch liegt bei CAC eine höhere Rate von synchronen Zweitkarzinomen vor (Bressenot et al., 2014). Die Prognose des CRC ist bei Patienten mit CED schlechter als bei Patienten mit sporadischem Karzinom: Neben einer höheren Komplikationsrate wurden bei Patienten mit CED-assoziiertem Karzinom signifikant höhere Lokalrezidivraten und ein niedrigeres 5-Jahres-Überleben beobachtet (Peyrin-Biroulet et al., 2012; Renz et al., 2013). Die

neoplastische Transformation der Adenom-Karzinom-Sequenz bei CED scheint der des sporadischen CRC prinzipiell ähnlich zu sein (Xie und Itzkowitz, 2008). Die zwei Hauptwege der Karzinogenese, die chromosomale Instabilität (CIN) und die Mikrosatelliteninstabilität (MSI), gelten auch für das CAC. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit dieser Veränderungen unterscheiden sich jedoch zwischen CAC und sporadischem CRC. So tritt z.B. der APC-Funktionsverlust, der sich beim sporadischen CRC sehr häufig und früh ereignet, viel seltener und meist deutlich später in der Colitis-assoziierten Dysplasie-Karzinom-Sequenz auf. Im Gegensatz dazu treten TP53-Mutationen bei sporadischen Neoplasien gewöhnlich spät auf, wohingegen bei Patienten mit Colitis TP53-Mutationen früh auftreten und häufig in nicht-dysplastischen mukosalen Biopsien nachweisbar sind. Das Kolitis-assoziierte Karzinom scheint somit eine eigene Tumorentität darzustellen und unterscheidet sich in einigen seiner genetischen Veränderungen, Tumorbilogie und klinischen Eigenschaften von denen des sporadischen CRCs. Zusätzlich steht die Mehrheit der Patienten mit Crohn unter einer immunsuppressiven Therapie, welche eine andere Umgebung für die Tumorentstehung erzeugt. Da sehr wenige Daten zu Crohn-assoziierten Kolitis-Karzinomen existieren, wollten wir das Crohn-assoziierte CRC erstmalig in vitro und in vivo detailliert analysieren. Mit dieser Arbeit gelang die erfolgreiche Etablierung und Charakterisierung einer Crohn-assoziierten Karzinomzelllinie und eines entsprechenden Xenografts: Der Patiententumor und weitere entsprechende CAC-Modelle zeigten einen hohen Grad an Aneuploidie sowie mutierte APC-, TP53-, PTEN- und SMAD3-Gene. Diese SMAD3-A382V-Mutation wurde bereits bei Brustkrebs beobachtet, zuvor jedoch nicht bei CRC. Sie wird als potenziell pathogen eingestuft und weist mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Funktionsgewinn hinsichtlich einer zusätzlichen Phosphorylierungsstelle auf. Darüber hinaus scheint die PTEN-Funktion im Crohn-assoziierten Karzinom HROC69 vollständig verloren gegangen zu sein. Unsere Immunoblot-Analysen zeigten auch, dass HROC69-Zellen eine verkürzte p53-Isoform tragen. Die Methylierung wird zunehmend als Mechanismus wahrgenommen, der zu den genetischen Veränderungen in CAC beiträgt (Xie und Itzkowitz, 2008). Die Methylierung von CpG-Inseln in verschiedenen Genen scheint der Dysplasie voranzugehen und ist in der Mukosa von Patienten mit Colitis ulcerosa weit verbreitet (Issa et al., 2001). HROC69

zeigte jedoch - im Gegensatz zum CU-assoziierten Karzinom - sehr wenig CpG-Insel-Methylierung - möglicherweise als Merkmal des M. Crohn. Zusätzlich zu einem höheren Risiko für die Entwicklung von CRC erhalten die meisten CED-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Art immunsuppressive Behandlung. Der hier dargestellte Patient (HROC69) wurde viele Jahre lang mit einer Kombination aus Azathioprin und dem TNF- α -Antikörper Infliximab behandelt. Azathioprin ist heutzutage ein weit verbreiteter Standard für das Management chronischer entzündlicher Erkrankungen. Die Thiopurin-Behandlung selektioniert Zellvarianten mit einem defekten MMR-System (Offman et al., 2004). Zellen mit solchen Defekten entwickeln im Verlauf eine MSI und exprimieren Frameshift-mutierte Proteine. Bei HROC69 lag zwar keine MSI vor, es zeigten sich jedoch klare Hinweise auf eine Immunevasion (HLA-I-Downregulierung, Expression der Immun-Checkpoint-Inhibitoren PD-L1, IAP und B7-H3).

Diese erste Charakterisierung einer Tumorzelllinie und deren zugehörigem Xenograft eines Patienten mit Crohn-assoziiertem Karzinom könnte für die Identifizierung der Funktionalität genetischer und epigenetischer Veränderungen sowie für die Entwicklung spezifischer therapeutischer Strategien von großem Wert sein. Präklinische Modelle, die die molekularen Merkmale von Kolitis-assoziierten Karzinomen charakterisieren sind daher unabdingbar und bieten eine gute Grundlage für die anschließende präklinische Evaluierung innovativer Behandlungsschemata.

2.1.3 Darmbarrierestörung und chronische Entzündung führen zu signifikanten Knochenveränderungen im Mausmodell

Extraintestinale Manifestationen in Form von Gelenk- oder Knochenbeteiligung sind häufig bei M. Crohn. Auch sind Patienten mit M. Crohn - unabhängig von einer Glukokortikoidtherapie - vermehrt von Knochenbrüchen betroffen (Van Staa et al., 2003). Die einzige bekannte Verbindung zwischen Darm und Knochen war lange Zeit das Knochenmineral Kalzium. Vor allem aber in den letzten Jahrzehnten wurde der Darm als Ursache verschiedenster Erkrankungen erkannt. Ein Zusammenhang zwischen Darm und Knochen bzw. der Einfluss des Mikrobioms auf den

Knochenmetabolismus wurde kürzlich erstmalig beschrieben. Nun gibt es eine zunehmende Anzahl von Studien, die auf zusätzliche Möglichkeiten hinweisen, wie der Darm den Knochen positiv oder negativ beeinflussen kann. Jüngste Arbeiten haben gezeigt, dass das Mikrobiom und aus dem Darm stammende Mediatoren den Knochenstoffwechsel über die sogenannte „Darm-Knochen-Achse“ beeinflussen können (Villa et al., 2017). Den direkten Nachweis für den Einfluss des Mikrobioms auf den Knochen konnten Studien erbringen, in denen das Skelettsystem von keimfreien Mäusen mit konventionell gehaltenen Tieren verglichen wurde (Sjogren et al., 2012; Schwarzer et al., 2016; Yan et al., 2016). Diese Studien zeigen deutlich, dass das Vorhandensein oder Fehlen bestimmter Bakterien oder mikrobieller Substanzen die Knochenstruktur signifikant verändern kann. Auch hat sich gezeigt, dass die Verabreichung von Probiotika wie *Lactobacillus* zu einer höheren Knochenmineralisierung und einer höheren Knochenfestigkeit führt (Villa et al., 2017). Eine Darmbarrierestörung scheint sich ebenfalls auf den Knochen auszuwirken. So ist eine intakte Darmbarriere unerlässlich, um den Eintritt von aus dem Darm stammenden, potenziell schädlichen und pro-inflammatorischen Mediatoren in die Pfortader zu verhindern, dem ersten Schritt ihrer systemischen Verbreitung. Dementsprechend gehen nicht nur verschiedene intestinale Erkrankungen, wie z.B. der M. Crohn und die Colitis ulcerosa, sondern auch eine Vielzahl nicht-intestinaler Erkrankungen, einschließlich metabolisches Syndrom, Osteoarthritis und M. Alzheimer mit einer erhöhten Permeabilität der Darmbarriere einher (Turner JR, 2009; Camilleri et al., 2012; Nicoletti C, 2015;). Man nimmt an, dass das Mikrobiom und aus dem Darm stammende Mediatoren wie LPS und Flagellin den Knochenstoffwechsel zusätzlich beeinflussen (Takami et al., 2002; Zou et al., 2001). Darüber hinaus scheinen Inflammation und pro-inflammatorische Zytokine Einfluss auf die Knochendichtedichte bei pädiatrischen Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen zu nehmen (Paganelli et al., 2007; McLean RR, 2009; Metcalfe et al., 2012).

Das Dünndarmenzym intestinale alkalische Phosphatase (IAP) wird im oberen Dünndarm exprimiert und ins Darmlumen sezerniert. Durch Detoxifizierung einer Vielzahl von pro-inflammatorischen, bakteriellen Nebenprodukten wie Lipopolysacchariden (LPS), CpG-DNA und Flagellin wirkt das Enzym anti-

inflammatorisch (Chen et al., 2010; Hamarneh et al., 2014; Liu et al., 2016). Des Weiteren stärkt die IAP durch Hochregulierung der TJ-Proteine die intestinale Barriere und verhindert somit eine Translokation pro-inflammatorischer Mediatoren (Liu et al., 2016). Auch unterstützt sie die Aufrechterhaltung der intestinalen mikrobiologischen Homöostase und reguliert den Kalziumhaushalt. Eine IAP-Defizienz ist mit einer signifikanten Reduktion von *Lactobacillus*, das dem Knochenmetabolismus zuträgliches Bakterium, assoziiert. Bei Patienten mit CED sind die IAP mRNA-Level im Darm signifikant erniedrigt (Tuin et al., 2009). In Anbetracht dieser funktionellen Rollen von IAP stellten wir die Hypothese auf, dass der Verlust von IAP zu großen Veränderungen im Knochenstoffwechsel und bei der Remodellierung des Knochens führen kann. Anhand der IAP-KO Maus haben wir die Auswirkungen einer beeinträchtigten Darmbarriere und einer durch diese verursachten Endotoxinämie mit resultierender chronischer, systemischer Entzündung auf den Knochenmetabolismus und -Phänotyp untersucht (Kuehn et al., 2018). Und tatsächlich führte die Absenz von IAP zu ausgeprägten Veränderungen des Knochenmetabolismus und zu einem eindrücklichen CT-morphologischen und histologischen Knochen-Phänotyp in der IAP-Knockout Maus. Auch wurde das inflammatorische Potential des Serums von IAP-KO Mäusen anhand von Zielzellen (primären Knochenmark-Makrophagen) getestet. Hierbei zeigte sich, dass das Serum von IAP-KO-Mäusen zu einer deutlich stärkeren Entzündungsreaktion - gemessen anhand der TNF α Expression der Zielzellen - als das Serum von ihren WT-Geschwistern führte. Serum-Kalzium- und Phosphat-Level zeigten sich wider Erwarten unbeeinflusst von einer IAP-Defizienz. Das unorganisierte, chaotische Bild des kortikalen Knochens, das bei IAP-KO-Mäusen beobachtet wird, legt eine Schlüsselrolle der IAP im Knochenstoffwechsel nahe. Zusammenfassend führt ein Mangel an IAP zu chronischen Veränderungen im Knochen, am wahrscheinlichsten durch Dysbiose und systemische Verbreitung pro-inflammatorischer Mediatoren (Kuehn et al., 2018).

2.2 Chirurgische Risikofaktoren und Komplikationsmanagement bei Morbus Crohn

Die Komplexität der Patienten bedingt die mangelhafte Datenlage zur Chirurgie bei M. Crohn. Ein potentieller Einbezug des gesamten Gastrointestinaltrakts, diskontinuierlicher Befall, unterschiedliches Verhalten (strikturierend vs. penetrierend) und die rezidivierende Natur verlangen für jeden Eingriff eine individuelle Planung. Prädiktoren für die Notwendigkeit einer frühen chirurgischen Intervention sowie für Re-Operationen sind nur unzureichend untersucht. Eine frühzeitige Detektion entsprechender Patienten könnte ermöglichen, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Sollte eine chirurgische Intervention dennoch notwendig werden, gilt es Patienten mit potentiellen Risikofaktoren für perioperative Komplikationen entsprechend vorzubereiten und engmaschig zu kontrollieren. Die Anastomoseninsuffizienz / Hartmannstumpfsuffizienz zählt zu den schwerwiegendsten perioperativen Komplikationen und viele Patienten mit M. Crohn sind aufgrund einer intensivierten medikamentösen Therapie und eines reduzierten Ernährungszustandes einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Des Weiteren stellen Ileus- und Subileusbeschwerden im späteren postoperativen Verlauf eine Komplikation bei M. Crohn dar. Dieser Teil des Habilitationsprojektes konzentriert sich auf Risikostratifizierung und perioperatives Komplikationsmanagement bei Patienten mit M. Crohn.

2.2.1 Risikofaktoren für einen frühen OP-Zeitpunkt und chirurgische Komplikationen bei Morbus Crohn

Die chirurgische Therapie eines operationspflichtigen Patienten mit M. Crohn gestaltet sich streng individuell, weshalb eine systematische Analyse dieser heterogenen Patienten deutlich erschwert ist. Dementsprechend lassen sich diese individualisierten Eingriffe schwierig vergleichen und es bestehen nur wenige randomisierte, prospektive Studien zur Chirurgie bei M. Crohn. Mit einer Analyse epidemiologischer Daten sowie der chirurgischen Ergebnisse wollten wir Risikofaktoren für einen frühzeitigen OP-Zeitpunkt, Re-Operationen und perioperative Komplikationen identifizieren (Kühn et al., 2018). In dieser Arbeit

wurden 284 Morbus-Crohn-assoziierte Operationen an 120 Patienten erfasst. Durchschnittlich wurde jeder Patient während seiner Erkrankung 2–3mal operiert. Die Anzahl der Operationen pro Patient wurde von Lokalisation und Verhalten der Erkrankung signifikant beeinflusst, wobei ein penetrierendes Verhalten mit einer höheren OP-Frequenz assoziiert war ($p = 0,027$). Patienten mit isoliertem Befall des terminalen Ileums hatten eine signifikant geringere OP-Frequenz ($p = 0,027$). Das mittlere Alter bei Erstoperation lag bei 38 Jahren, die Erstdiagnose des Morbus Crohn erfolgte im Durchschnitt im Alter von 30 Jahren. Je älter Patienten bei Erstdiagnose waren, desto kürzer war das Intervall bis zur Erstoperation. Unabhängig von der Indikation wurden Patienten im Alter von über 30 Jahren bei Erstdiagnose ca. 4 Jahre früher nach Diagnosestellung erstoperiert ($p = 0,016$). Ein penetrierender Morbus Crohn war mit einem signifikant früheren OP-Zeitpunkt assoziiert als ein stenosierender Verlauf ($p = 0,033$). Insgesamt kam es bei 11,4% aller Morbus-Crohn-spezifischen, abdominalen Eingriffe zu einer revisionspflichtigen Komplikation (\geq Grad III nach Clavien-Dindo). Zu den häufigsten Major-Komplikationen zählten die Anastomoseninsuffizienz und die postoperative Ausbildung eines intraabdominalen Abszesses. Bei reinen Dünndarmanastomosen traten keine Insuffizienzen auf. Als Risikofaktoren für das Eintreten einer septischen Komplikation konnten unter anderem ein höheres Alter bei Operation ($p = 0,006$) sowie bei Erstdiagnose ($p = 0,005$), ein verminderter Albuminspiegel ($p = 0,002$) und ein erhöhter präoperativer CRP-Wert ($p < 0,001$) identifiziert werden. Zusätzlich war eine Krankheitslokalisation im Kolon mit einer signifikant höheren Komplikationsrate assoziiert ($p = 0,001$). Als spezifische Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zeigten sich ebenfalls ein höheres Alter ($p = 0,05$), ein erniedrigtes präoperatives Albumin ($p = 0,037$) sowie ein erhöhter CRP-Spiegel ($p = 0,003$). Die präoperative Einnahme > 20 mg Prednisolonäquivalent pro Tag stellte einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen, nicht aber für sonstige Komplikationen dar. Anastomosenkonfiguration und -lage sowie mikroskopischer Befall der Resektionsränder hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz. Prinzipiell wird versucht, die Steroiddosis präoperativ auf 5mg zu reduzieren. Die Datenlage zum Einfluss von Biologika und

Thiopurinen auf die perioperative Komplikationsrate ist dagegen weiterhin uneinheitlich. Biologika wurden bei allen geplanten Operationen dieser Analyse mindestens 14 Tage vor OP abgesetzt. Insofern erfolgte ausschließlich eine detaillierte Analyse des Einflusses einer Steroidmedikation auf postoperative Komplikationen.

Zusammengefasst scheint ein höheres Alter bei Erstdiagnose sowohl mit einem früheren OP-Zeitpunkt als auch mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate assoziiert. Ein hohes präoperatives CRP, niedrige Albuminwerte und eine Steroidmedikation >20 mg/d erhöhen ebenfalls die perioperative Komplikationsrate bei Morbus Crohn. Anastomosenkonfiguration sowie mikroskopischer Befall der Resektionsränder hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz. Diese Analyse trägt zur Risikostratifizierung des OP-pflichtigen Patienten mit Morbus Crohn bei. Dementsprechend sollten Patienten mit den entsprechenden Risikofaktoren präoperativ konditioniert und postoperativ engmaschiger kontrolliert werden. Intraoperativ sollte bei gegebener Risikokonstellation und entsprechendem Befund eine temporäre Stomaanlage großzügig indiziert werden (Kühn et al., 2018).

2.2.2 Management bei Nahtinsuffizienz nach kolorektaler Chirurgie

Bei Perforation, Ischämie oder narbiger Stenose kann - nicht nur bei M. Crohn - eine Darmresektion notwendig werden. Dabei stellt sich die Frage nach primärer Anastomosierung oder Diskontinuitätsresektion mit temporärer oder dauerhafter Anlage eines Stomas. Im Falle eines Hartmannstumpfes oder einer Anastomose kann es postoperativ zu einer Insuffizienz der Naht kommen, welche mit einer signifikanten Erhöhung der Morbidität und Mortalität einhergeht. Bei M. Crohn besteht aufgrund der zugrundeliegenden chronischen Entzündung, Immunsuppression und Mangelernährung eine besondere Risikokonstellation. In einer retrospektiven Studie wurde die Effektivität der endoskopischen Vakuumtherapie (EVT) bei Anastomosen- und Hartmannstumpfindisuffizienz nach kolorektaler Chirurgie analysiert (Kuehn et al., 2015). Der vakuumunterstützte Wundverschluss (VAC) hat gegenüber der traditionellen Wundversorgung einige

Vorteile und führt in vielen Fällen zu einer schnelleren und verbesserten Wundheilung. Seit den ersten größeren Studien in den späten 90er Jahren ist die VAC-Therapie in nahezu allen Bereichen der Chirurgie angekommen (Argenta und Morykwas, 1997). Die Prinzipien der VAC-Therapie bleiben unabhängig von der Lokalisation erhalten. Kontinuierliches oder intermittierendes Absaugen und Ablassen (aktive Drainage) über einen offenporigen Polyurethan-Schwamm verringern die bakterielle Kontamination, die Sekretion und das lokale Ödem. Gleichzeitig wird die Perfusion und Granulation gefördert (Kuehn et al., 2015). Die erste größere Patientenserie zur intrakorporalen Anwendung der Vakuumtherapie wurde von Weidenhagen et al. im Jahr 2008 publiziert (Weidenhagen et al., 2008). Hier wurde die EVT erfolgreich zur Behandlung der Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion eingesetzt. Der Hauptmechanismus der Vakuumtherapie scheint an verschiedenen Stellen des Gastrointestinaltrakts gut zu funktionieren. So konnten wir auch zeigen, dass die EVT nun auch als eine neue vielversprechende Methode zur Behebung von Defekten am oberen GI-Trakt eingesetzt werden kann (Kuehn et al., 2012). Obwohl die EVT in vielen deutschen Kliniken mittlerweile zur Behandlung der Wahl bei Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion geworden ist, gibt es bis weiterhin nur sehr wenige Daten zur EVT bei Anastomoseninsuffizienz oder anderer Defekte des unteren GI-Trakts. Dementsprechend wollten wir mit dieser Arbeit die Ergebnisse unserer ersten 41 Patienten, die aufgrund von verschiedenen Defekten des unteren Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt) mit EVT behandelt wurden, analysieren. Diese Arbeit ist bis dato die größte Patientenserie zur EVT am unteren GI-Trakt. Insgesamt war die EVT bei 34 von 41 Patienten (83%) mit verschiedenen Defekten des unteren GI-Trakts erfolgreich und die mediane Therapiedauer betrug 20 Tage. Die EVT bei Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion war bei 18 von 20 Patienten (90%) erfolgreich, im Vergleich zu 9 von 12 Patienten (75%) mit Rektumstumpfsuffizienz (Kuehn et al. 2015). Darüber hinaus konnte die EVT erfolgreich für verschiedene andere extraperitoneale Defekte (u.a. Rektumperforation, Dehiszenz ileo-analer Pouchanastomosen bei Colitis ulcerosa) eingesetzt werden. Ein protektives Stoma konnte bei 79% der Patienten und nach einer medianen Dauer von 244 Tagen rückverlagert werden. Zusammenfassend zeigte die EVT sowohl bei der Anastomoseninsuffizienz als auch

bei der Hartmannstumpfinsuffizienz sowie anderweitigen Defekten am unteren GI-Trakt sehr gute Ergebnisse mit Abheilungsraten von bis zu 90%.

2.2.3 Klinischer Algorithmus bei Passagestörung des Dünndarms

Patienten mit M. Crohn müssen sich im Laufe ihrer Erkrankung, trotz deutlicher Fortschritte in der medikamentösen Therapie, häufig einer abdominalchirurgischen Operation unterziehen. Und auch Zweiteingriffe sind keine Seltenheit. In der eigenen Analyse eines chirurgischen Patientenkollektivs mit M. Crohn konnten wir zeigen, dass diese Patienten im Schnitt sogar zwei- bis dreimal operiert werden (Kühn et al., 2018). Voroperationen und eine dadurch bedingte Adhäsionsbildung führen bei einer relevanten Anzahl der Patienten zu adhäsionsbedingten Beschwerden im Sinne eines Ileus oder Subileus. Die Passagestörung des Dünndarms ist insgesamt – nicht nur bei Patienten mit M. Crohn - eine häufige Erkrankung und stellt eine große Herausforderung für Patienten, Ärzte und Gesundheitssystem dar. In Nordamerika kommt es dadurch zu über 300.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr, welche medizinische Ausgaben von mehr als 1,3 Milliarden US-Dollar verursachen und zu mehr als 2000 Todesfällen pro Jahr führen (Ray et al., 1998). Die Ansätze zur Behandlung dieses Krankheitsbildes sind immer noch sehr unterschiedlich - abhängig von institutionellen Erfahrungen und Präferenzen. Bei Patienten mit Anzeichen von Strangulation oder Peritonitis ist die Notfalloperation eindeutig indiziert. Der Entscheidungsprozess ist jedoch deutlich schwieriger für Patienten, bei denen diese klassischen Zeichen fehlen. Das konservative Management dieser Patienten besteht üblicherweise aus Nahrungskarenz, Magensonde und Infusionstherapie. Hierbei besteht jedoch die Gefahr einer verspäteten Strangulationsdiagnostik bzw. dem Übersehen einer Darmstrangulation. Alternativ kann ein wasserlösliches Kontrastmittel (KM), z. B. Gastrografin® über eine Magensonde verabreicht werden. Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass die Verwendung von Kontrastmittel hinsichtlich der Differenzierung zwischen der Notwendigkeit einer Operation und der Möglichkeit einer konservativen Behandlung hilfreich sein kann (Branco et al., 2010). Es gibt jedoch kontroverse Angaben und Ergebnisse zum Einsatz und zum Timing von

Kontrastmittel in der Diagnostik und Therapie des Dünndarmileus/Subileus. Auch gibt es keine Daten zu intraoperativen Befunden und Resektionsraten im Falle einer nicht erfolgreichen Gastrografen-Passage. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Rolle der Gastrografen-Passage im Diagnose- und Behandlungsalgorithmus der Dünndarmobstruktion bei voroperierten Patienten zu untersuchen (Kuehn et al., 2017). Darüber hinaus wurden Darmresektionsraten bei Patienten, die sich einer initialen Notoperation unterziehen mussten mit Patienten, die nach nicht erfolgreicher Gastrografen-Passage operiert wurden, verglichen. Hierzu wurden 181 konsekutive Patienten mit einer Dünndarmpassagestörung prospektiv in diese Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 Jahre, die Anzahl der vorangegangenen Bauchoperationen lag im Median bei 2 Operationen pro Patient. Sechundsiebzig von 181 Patienten (42,0%), die Anzeichen einer Peritonitis oder einen vollständigen Stopp in der Bildgebung zeigten, wurden umgehend operiert. Bei 29 dieser 76 Patienten (38,2%) war eine Dünndarmsegmentresektion erforderlich. Eine Gastrografen-Passage wurde bei 105 der 181 Patienten (58,0%) initiiert. Bei 85 dieser 105 Patienten (81,0%) zeigte sich eine erfolgreiche Gastrografen-Passage mit einem KM-Nachweis im Dickdarm und einer deutlichen klinischen Besserung. Keiner dieser 85 Patienten benötigte einen chirurgischen Eingriff. Die übrigen 20 der 105 Patienten (19,1%) mit anhaltenden oder fortschreitenden Symptomen und Abwesenheit von KM im Kolon Nach 12 und / oder 24 h wurde operiert. Bei 16 der 20 Patienten (80,0%) ohne erfolgreiche KM-Passage wurde intraoperativ ein entsprechendes Korrelat in Bezug auf eine Strangulation oder einen mechanischen Stopp festgestellt. Bei den restlichen 4 Patienten fanden sich postoperative Adhäsionen, jedoch kein Hinweis für eine Strangulation oder einen mechanischer Stopp. Bei 6 der 20 Patienten (30%), bei denen die Gastrografen-Passage nicht gelang, war eine segmentale Darmresektion erforderlich. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Darmresektionen bei Patienten, die sich direkt einer Notoperation unterziehen mussten, im Vergleich zu Patienten, die erst nach erfolgloser KM-Passage operiert werden mussten (38,2 vs. 30,0%; $p > 0,5$). Nach dem vorgestellten Algorithmus hatte der Gastrografintest eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 100%. Der positive prädiktive Wert lag bei 80%, der negative bei 100%. Die Dauer des

Krankenhausaufenthalts von Patienten, die unmittelbar operiert wurden, war signifikant länger als die von Patienten, bei den eine Gastrografin-Passage initiiert wurde (14 vs. 7 Tage; $p < 0,001$). Patienten, die nach nicht erfolgreicher KM-Passage operiert werden mussten, hatten keinen längeren Krankenhausaufenthalt als Patienten, die sofort operiert wurden (14 vs. 13 Tage; $p = 0,92$). Die Passagestörung des Dünndarms kann gemäß dieser Studie in einer Vielzahl der Fälle konservativ behandelt werden und Gastrografin erwies sich bei der Differenzierung operationspflichtiger Patienten als sehr hilfreich. Patienten, die sich einem konservativen Behandlungsversuch mit Gastrografin unterziehen, müssen regelmäßig durch klinische und radiographische Neubewertung kontrolliert werden. Basierend auf diesen Kriterien ermöglicht der vorgestellte Algorithmus eine zeitnahe und genaue Stratifizierung von Patienten, die die Indikation für eine Notfalloperation nicht erfüllen (Kuehn et al., 2017).

2.2.4 Prädiktion der Kontinenzleistung vor Stomarückverlagerung - Wasserhalteversuch und Manometrie

Bei einem relevanten Teil der Patienten, die sich einer abdominalchirurgischen Operation unterziehen müssen, kann aus verschiedenen Gründen eine Stomaanlage erforderlich werden. Bei M. Crohn muss eine primäre Anastomosierung, aufgrund der begleitenden Risikofaktoren (Aktivität, Immunsuppression, Mangelernährung), genau bedacht werden. Eine temporäre Stuhlableitung ist deshalb in manchen Situationen unvermeidlich und wirkt sich auf lange Sicht sogar oft positiv auf das Patientenergebnis aus. Eine Stoma-bedingte Morbidität zwischen 17 und 45% ist jedoch ein relevantes Problem für Patienten und Chirurgen (Den Dulk et al, 2007; Gessler et al., 2012). Darüber hinaus ist die Lebensqualität bei Patienten mit einem Anus praeter deutlich beeinträchtigt (Tsunoda et al., 2008; Schiergens et al., 2017). Dementsprechend wünschen sich die Patienten eine möglichst frühzeitige Rückverlagerung des Stomas. Das präoperative Management variiert jedoch bei diesen Patienten stark und die Vorhersage der postoperativen Kontinenz kann zu einer echten Herausforderung werden. In einer Kohortenanalyse von 359 Patienten

zeigte sich, dass eine beträchtliche Anzahl an initial als temporär angelegten Stomata im Verlauf

überhaupt nicht rückverlagert wurden: Von 485 temporären Ileostomata wurden 359 nach einem Median von 5,6 Monaten zurückverlegt, während 126 (26%) dauerhaft erhalten blieben (Sier et al., 2015). Die Gründe für die nicht erfolgte Rückverlagerung variierten von onkologischen Aspekten bis zu postoperativen Komplikationen mit vermeintlich unzureichender Sphinkterfunktion. Die anorektale Manometrie ist wahrscheinlich die am weitesten verbreitete Methode zur Beurteilung der Funktion des Analsphinkters. Die Patienten können aber trotz niedriger manometrischer Drücke vollständig kontinent sein und umgekehrt können normwertige Manometriewerte eine Inkontinenz nicht ausschließen. Ein einfacher, zuverlässiger und reproduzierbarer Test zur präoperativen Vorhersage der postoperativen Kontinenz, unabhängig von der Art des Stomas, könnte das Management und das Ergebnis der Patienten deutlich verbessern.

Seit Jahrzehnten wird der sog. Wasserhalteversuch vor Stomarückverlagerung in verschiedenen chirurgischen Kliniken in Deutschland durchgeführt. Nach unserem Wissen gab es jedoch bisher keine publizierten Daten zum Stellenwert des Wasserhalteversuchs in der klinischen Anwendung. Diese prospektive Studie zielte deshalb darauf ab, die Rolle des Wasserhalteversuchs und die der anorektalen Manometrie als Prädiktoren der Kontinenz vor Stomarückverlagerung zu bewerten (Schwandner et al., 2019). Einschlusskriterien waren ein erfolgreicher Wasserhalteversuch, jede Art von Stoma und die prinzipielle Möglichkeit, die Darmkontinuität wiederherstellen zu können. Niedrige, präoperative Manometriewerte waren kein Ausschlusskriterium für eine Stomarückverlagerung. Nach Stomarückverlagerung wurden die Patienten 6 Monate lang nachbeobachtet und die postoperative Kontinenzleistung anhand des Wexner-Inkontinenzscores evaluiert. In die Studie wurden 52 Patienten, die den standardisierten Wasserhaltetest als erfolgreich bestanden hatten, prospektiv eingeschlossen. Gleichzeitig lagen bei der Mehrheit der Patienten niedrige präoperative Manometriewerte vor und die Patienten wären anhand dieser Werte normalerweise nicht rückverlagert worden. Der mediane postoperative Wexner-Inkontinenzwert lag bei 1,5, 0,5 und 0 nach 14, 60 und 180 Tagen nach Stomarückverlagerung.

Niedrige präoperative Manometriewerte waren 14, 60 oder 180 Tage nach Stomarückverlagerung nicht mit einem höheren postoperativen Inkontinenzwert verbunden. Nach 6 Monaten berichteten alle Patienten über eine ausreichende Kontinenz (Schwandner et al., 2019). Diese Arbeit zeigte, dass ein standardisierter Wasserhalteversuch vor geplanter Kontinuitätswiederherstellung einen hohen klinischen Stellenwert einnehmen kann. Bei einem suffizienten Wasserhalteversuch ist eine anale Inkontinenz postoperativ unwahrscheinlich. Die prädiktive Bedeutung der analen Manometrie dagegen ist vor Kontinuitätswiederherstellung gering.

3. Zusammenfassung

Für jeden Patienten mit M. Crohn sollte eine individuelle Therapieplanung erfolgen, wobei die primäre Therapie konservativ ist. Die chronische Entzündung sowie eine intensive medikamentöse Therapie bergen einerseits ein erhöhtes Risiko für Neoplasien und erfordern andererseits ein gut konzentriertes Vorgehen bei Patienten mit CED. Bei M. Crohn werden ausschließlich Komplikationen operiert, die interventionell oder medikamentös nicht therapierbar sind. Im Falle einer notwendigen Operation, muss die besondere Risikokonstellation bei M. Crohn bedacht werden und ein optimales perioperatives Komplikationsmanagement zur Verfügung stehen.

In den hier aufgeführten Arbeiten wurden u.a. die Auswirkungen der chronischen Entzündung und einer intensivierten medikamentösen Therapie, Mechanismen der malignen Entartung sowie Prädiktoren für die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention und für chirurgische Komplikationen bei Patienten mit M. Crohn analysiert. Des Weiteren wurden therapeutische Strategien bei postoperativen Komplikationen sowie der Stellenwert von klinischen Tests (Gastrografin-Test, Wasserhalteversuch) untersucht.

Oxidativer Stress infolge chronischer Entzündung sowie bestimmte Immunsuppressiva können zu einer Mismatch-Repair-Defizienz beitragen, was wiederum zu Frameshiftmutationen führen kann. Patienten mit M. Crohn sind häufig beiden Faktoren ausgesetzt. Deshalb wurde die Immunantwort gegenüber Frameshift-Peptiden (FSPs) bei Patienten mit CED untersucht. Hierbei zeigte sich eine erhöhte T-Zell-Immunantwort gegenüber FSPs als mögliche Folge der chronischen Entzündung und einer Immunsuppression mit Azathioprin. Diese Arbeit lieferte einen funktionalen Nachweis einer FSP-Expression unter präneoplastischen Bedingungen. Die Ergebnisse haben potenzielle Auswirkungen auf das Screening, die Diagnose und das klinische Management von CED-Patienten.

Patienten mit langjähriger Crohn-Kolitis haben – ähnlich wie bei langjähriger Colitis ulcerosa - ein deutlich erhöhtes Risiko an einem CRC zu erkranken. Dennoch gibt es hierzu nur sehr wenig Daten. Dementsprechend haben wir das Crohn-assoziierte CRC erstmalig in vitro und in vivo detailliert analysiert. Mit dieser Arbeit gelang die

erfolgreiche Etablierung und Charakterisierung einer Crohn-assoziierten Karzinomzelllinie und eines entsprechenden Xenografts. Hierbei zeigten sich sowohl zahlreiche chromosomale Alterationen als auch merklich unterschiedliche Wachstumsmuster im Vergleich zum sporadischen CRC.

Extraintestinale Manifestationen wie Gelenkbeteiligungen sind häufig bei M. Crohn und ebenfalls Folge des zugrundeliegenden chronischen Entzündungsprozesses. Ein Zusammenhang zwischen Darm und Knochen bzw. der Einfluss des Mikrobioms auf den Knochenmetabolismus wurde kürzlich erstmalig beschrieben. Die intestinale alkalische Phosphatase (IAP) wird im oberen Dünndarm exprimiert und ins Darmlumen sezerniert. Sie wirkt anti-inflammatorisch durch Detoxifizierung von pro-inflammatorischen, bakteriellen Nebenprodukten wie LPS und stärkt die intestinale Barriere. Auch unterstützt sie die Aufrechterhaltung der mikrobiologischen intestinalen Homöostase. Bei Patienten mit CED sind IAP-Level bekanntermaßen signifikant erniedrigt. Anhand der IAP-KO Maus haben wir die Auswirkungen einer beeinträchtigten Darmbarriere und einer durch diese verursachte Endotoxämie auf den Knochen getestet. Hierbei zeigten sich ausgeprägte Veränderungen des Knochen-Phänotyps in der IAP-Knockout Maus. Ursächlich hierfür zeigten sich eine chronische Dissemination pro-inflammatorischer Mediatoren sowie eine Dysbiose der bakteriellen Besiedlung.

Mit einer Analyse epidemiologischer Daten sowie der chirurgischen Ergebnisse wollten wir Risikofaktoren für einen frühzeitigen OP-Zeitpunkt, Re-Operationen und perioperative Komplikationen identifizieren. Hierbei war ein höheres Alter bei Erstdiagnose sowohl mit einem früheren OP-Zeitpunkt als auch mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate assoziiert. Ein hohes präoperatives CRP, niedrige Albuminwerte und eine Steroidmedikation >20mg/d erhöhten die perioperative Komplikationsrate bei M. Crohn. Anastomosen-konfiguration sowie mikroskopischer Befall der Resektionsränder hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz.

Eine Anastomoseninsuffizienz geht bekanntermaßen mit einer signifikanten Erhöhung der Morbidität und Mortalität einher und bedarf daher einer sofortigen Abklärung und Therapie. Die Nahtinsuffizienz kann auf verschiedenen Wegen behandelt werden. In einigen Kliniken hat sich die EVT als Methode der Wahl

etabliert. In einer retrospektiven Studie wurde die Effektivität der EVT bei Anastomosens- und Hartmannstumpfsuffizienz nach kolorektaler Chirurgie analysiert. Die EVT zeigte sowohl bei der Anastomosensinsuffizienz als auch bei der Hartmannstumpfsuffizienz sehr gute Ergebnisse mit Abheilungsraten von bis zu 90%.

Rezidive, die einen operativen Zweiteingriff bei M. Crohn verlangen, sind relativ häufig. Bei der Analyse eines chirurgischen Patientenkollektivs mit M. Crohn konnten wir zeigen, dass die meisten dieser Patienten sogar 2-3mal operiert werden müssen. Voroperationen und eine dadurch bedingte Adhäsionsbildung führen bei einer relevanten Anzahl der Patienten zu adhäsionsbedingten Beschwerden im Sinne eines Ileus oder Subileus. Die Beschwerden können vollständig reversibel sein oder bis zum Vollbild des operationspflichtigen, mechanischen Ileus reichen. Das Kontrastmittel Gastrografin kann hierbei sowohl von diagnostischem als auch therapeutischem Nutzen sein. In einer prospektiven Studie wurde der Nutzen von Gastrografin in der Differenzierung von Passagestörungen gezeigt. Anhand eines sich an Klinik und Bildgebung orientierenden Algorithmus konnte ein Großteil der Patienten erfolgreich konservativ behandelt werden.

Besonders bei M. Crohn muss eine primäre Anastomosierung, abhängig von begleitenden Risikofaktoren (Aktivität der Erkrankung, Immunsuppression, Mangelernährung), genau bedacht werden. Eine temporäre Stuhlableitung ist deshalb in manchen Situationen unvermeidlich und wirkt sich auf lange Sicht sogar oft positiv auf das Patientenergebnis aus. Eine Stoma-bedingte Morbidität zwischen 17 und 45% stellt jedoch ein relevantes Problem dar. Darüber hinaus ist die Lebensqualität bei Patienten mit einem Anus praeter deutlich beeinträchtigt. Vor Stomarückverlagerung muss eine ausreichende Kontinenzleistung gesichert sein. Daher wurde in einer prospektiven die Rolle des Wasserhalteversuchs sowie der anorektalen Manometrie als Prädiktoren der Kontinenz vor Stomarückverlagerung bewertet. Alle 52 Patienten hatten den standardisierten Wasserhaltetest als Einschlusskriterium erfolgreich bestanden. Gleichzeitig hatte die Mehrheit der Patienten niedrige präoperative Manometriewerte und wären anhand dieser Werte normalerweise nicht rückverlagert worden. Niedrige präoperative Manometriewerte waren 14, 60 oder 180 Tage nach Stomarückverlagerung nicht mit

einem höheren postoperativen Inkontinenzwert verbunden. Nach 6 Monaten berichteten alle Patienten über eine ausreichende Kontinenz. Diese Arbeit zeigte, dass ein standardisierter Wasserhalteversuch vor geplanter Kontinuitätswiederherstellung einen hohen klinischen Stellenwert einnehmen kann. Bei einem suffizienten Wasserhalteversuch scheint eine anale Inkontinenz postoperativ unwahrscheinlich. Die prädiktive Bedeutung der analen Manometrie dagegen ist vor Kontinuitätswiederherstellung gering.

4. Literatur

1. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 563-576.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91, 854–862.
3. Branco BC, Barmparas G, Schnüriger B, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg* 2010; 97: 470-478.
4. Bressenot A, Cahn V, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3164–72.
5. Camilleri M, Spiller R, Madsen K, Greenwood Van Meerveld B, Verne N. Gut permeability in health and disease: an update. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 503e512.
6. Chen KT, Malo MS, Moss AK, Zeller S, Johnson P, Ebrahimi F, Mostafa G, Alam SN, Ramasamy S, Warren HS, Hohmann EL, Hodin RA. Identification of specific targets for the gut mucosal defense factor intestinal alkaline phosphatase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: 467e475.
7. Den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM, Rutten HJT, Wiggers T, Putter H, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 297–303.
8. Gale RP, Opelz G. Commentary: does immune suppression increase risk of developing acute myeloid leukemia? *Leukemia* 2012; 26: 422-423.
9. Gasche C, Chang CL, Rhees J, Goel A, Boland CR. Oxidative stress increases frameshift mutations in human colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 7444-7448.

10. Gessler B, Haglind E, Angenete E. Loop ileostomies in colorectal cancer patients - morbidity and risk factors for nonreversal. *J Surg Res* 2012; 178: 708–714.
11. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1980; 46: 403–407.
12. Hamarneh SR, Mohamed MM, Economopoulos KP, Morrison SA, Phupitakphol T, Tantillo TJ, Gul SS, Gharedaghi MH, Tao Q, Kaliannan K, Narisawa S, Millán JL, van der Wilden GM, Fagenholz PJ, Malo MS, Hodin RA. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement. *Ann Surg* 2014; 260: 706e714
13. Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP, Brentnall TA. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* 2001; 61: 3573–3577.
14. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724–2729.
15. Kuehn F, Adiliaghdam F, Hamarneh SR, Robin Vasan R, Liu E, Liu Y, Ramirez JM, Hoda RS, Munoz A, Ko FC, Armanini M, Brooks DJ, Bouxsein ML, Demay MB, Hodin RA. Loss of Intestinal Alkaline Phosphatase Leads to Distinct Chronic Changes in Bone Phenotype. *J Surg Res* 2018; 232: 325-33.
16. Kuehn F, Janisch F, Schiffmann L, Schwandner F, Alsfasser G, Gock M, Klar E. Endoscopic vacuum therapy in colorectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 328-34. Epub 2015.
17. Kuehn F, Schiffmann L, Rau BM, Klar E. Surgical endoscopic vacuum therapy for anastomotic leakage and perforation of the upper gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg* 2012;16: 2145-50.
18. Kuehn F, Klar E, Bliemeister A, Emmrich J, Linnebacher M. Reactivity against MSI-induced Frameshift Mutations in the Majority of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 221-8.
19. Kuehn F, Mullins CS, Krohn M, Harnack C, Ramer R, Krämer OH, Klar E, Huehns M, Linnebacher M. Establishment and characterization of HROC69 - a Crohn's

- related colonic carcinoma cell line and its matched patient-derived xenograft. *Sci Rep* 2016; 6: 24671.
20. Kuehn F, Weinrich M, Ehmann S, Pergolini I, Kloker K, Klar E. Defining the Need for Surgery in Small Bowel Obstruction. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1136-114.
21. Kühn F, Nixdorf M, Schwandner F, Klar E. Risk factors for early surgery and surgical complications in Crohn's disease. *Zentralbl Chir* 2018. 143: 596-602.
22. Lee SH, Chang DK, Goel A, Boland CR, Bugbee W, Boyle DL, Firestein GS. Microsatellite instability and suppressed DNA repair enzyme expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2003; 170: 2214-2220.
23. Liu W, Hu D, Huo H, Zhang W, Adiliaghdam F, Morrison S, Ramirez JM, Gul SS, Hamarneh SR, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels. *J Am Coll Surg* 2016; 222:1009e1017.
24. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009; 4: 134e139.
25. Metcalfe D, Harte AL, Aletrari MO, et al. Does endotoxemia contribute to osteoarthritis in obese patients? *Clin Sci* 2012; 123: 627e634.
26. Nicoletti C. Age-associated changes of the intestinal epithelial barrier: local and systemic implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1467e1469.
27. Offman J, Opelz G, Doehler B, Cummins D, Halil O, Banner NR, Burke MM, Sullivan D, Macpherson P, Karran P. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia / myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004; 104: 822-828.
28. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
29. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S. Inflammation is the main determinant of low bone density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 416e423.

30. Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, Guéant JL, Faivre J, Bouvier AM. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: a population-based study (1976–2008). *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2247–2251.
31. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*. 1998; 186: 1Y9.
32. Renz BW, Thasler WE, Preissler G, Heide T, Khalil PN, Mikhailov M, Jauch KW, Kreis ME, Rentsch M, Kleespies A. Clinical outcome of IBD-associated versus sporadic colorectal cancer: a matched-pair analysis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 981–990.
33. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Jess T. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut* 2014; 63: 1607–16.
34. Sachar DB. Cancer in Crohn’s disease: dispelling the myths. *Gut* 1994; 35:1507–1508.
35. Schiergens TS, Hoffmann V, Schobel TN, Englert GH, Kreis ME, Thasler WE, Werner J, Kasperek MS. Long-term Quality of Life of Patients With Permanent End Ileostomy: Results of a Nationwide Cross-Sectional Survey. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 51–60.
36. Schwandner F, Klimars U, Gock M, Schiffmann L, Witte M, Schiergens T, Rentsch M, Klar E, Kühn F. The Water-Holding Procedure for Ensuring Postoperative Continence Prior Restoring Intestinal Continuity. *J Gastrointest Surg* 2019. Epub ahead of print.
37. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, Machuca-Gayet I, Srutkova D, Hermanova P, Martino ME, Balmand S, Hudcovic T, Heddi A, Rieusset J, Kozakova H, Vidal H, Leulier F. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* 2016; 351: 854e857.
38. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30: 1185–92.

39. Sjogren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Min Res* 2012; 27: 1357e1367.
40. Takami M, Kim N, Rho J, Choi Y. Stimulation by toll-like receptors inhibits osteoclast differentiation. *J Immunol* 2002; 169: 1516e1523.
41. Tsunoda A, Tsunoda Y, Narita K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Quality of life after low anterior resection and temporary loop ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 218–222.
42. Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krieken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut*. 2009; 58:379-87.
43. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799e809.
44. Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125: 1591-7.
45. Villa CR, Ward WE, Comelli EM. Gut microbiota-bone axis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 1664e1672.
46. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc* 2008; 22: 1818-1825.
47. Xie J and Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:378–389.
48. Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:E7554eE7563.
49. Zou W, Bar-Shavit Z. Dual modulation of osteoclast differentiation by lipopolysaccharide. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1211e1218.

5. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

1. Schwandner F, Klimars U, Gock M, Schiffmann L, Witte M, Schiergens T, Rentsch M, Klar E, **Kühn F**. The Water-Holding Procedure for Ensuring Postoperative Continence Prior Restoring Intestinal Continuity. *J Gastrointest Surg*. 2019. Epub ahead of print.
2. **Kuehn F**, Adiliaghdam F, Hamarneh SR, Robin Vasan R, Liu E, Liu Y, Ramirez JM, Hoda RS, Munoz A, Ko FC, Armanini M, Brooks DJ, Bouxsein ML, Demay MB, Hodin RA. Loss of Intestinal Alkaline Phosphatase Leads to Distinct Chronic Changes in Bone Phenotype. *J Surg Res* 2018; 232: 325-33.
3. **Kühn F**, Nixdorf M, Schwandner F, Klar E. Risk factors for early surgery and surgical complications in Crohn´s disease. *Zentralbl Chir* 2018; 143: 596-602.
4. **Kuehn F**, Weinrich M, Ehmann S, Pergolini I, Kloker K, Klar E. Defining the Need for Surgery in Small Bowel Obstruction. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1136-1141.
5. **Kuehn F**, Mullins CS, Krohn M, Harnack C, Ramer R, Krämer OH, Klar E, Huehns M, Linnebacher M. Establishment and characterization of HROC69 - a Crohn´s related colonic carcinoma cell line and its matched patient-derived xenograft. *Sci Rep* 2016; 6: 24671.
6. **Kuehn F**, Janisch F, Schiffmann L, Schwandner F, Alsfasser G, Gock M, Klar E. Endoscopic Vacuum Therapy in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 328-34. Epub 2015 Nov 23.
7. **Kuehn F**, Klar E, Bliemeister A, Emmrich J, Linnebacher M. Reactivity against MSI-induced Frameshift Mutations in the Majority of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 221-8.