

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

Familiäre Adenomatöse Polyposis Coli (FAP)

-

Langzeitverlauf und unterschätzte Krankheitsmanifestationen nach restaurativer Proktokolektomie

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von
Dr. med. Petra Zimmermann
aus München

2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	2
2. Zusammenfassung	3
3. Einleitung	6
3.1 Genetische Grundlagen.....	7
3.2 Klinische Manifestation	8
3.3 Operative Therapie des Kolons.....	10
3.4 Operative Therapie des Duodenums	11
4. Lebensqualität nach restaurativer Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage	13
5. Einfluss der Anastomosentechnik.....	15
5.1 Einfluss der Anastomosentechnik auf die perioperative Morbidität	15
5.2 Einfluss der Anastomosentechnik auf die lokale Radikalität	17
5.3 Einfluss der Anastomosentechnik auf die Rate an Folgeeingriffen und die Pouchfunktion	19
6. Operative Ergebnisse und Lebensqualität nach resezierenden Eingriffen am oberen Gastrointestinal-Trakt.....	21
7. Inzidenz und Risikofaktoren für das Auftreten von Pouchadenomen.....	24
8. Fazit und Ausblick.....	26
9. Literatur	29
10. Verzeichnis der dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Originalarbeiten	36
11. Danksagung.....	36

1. Abkürzungsverzeichnis

APC-Gen	Adenomatöse Polyposis coli Gen
aFAP	attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis coli
GIQLI	Gastrointestinal Quality of Life Index
HGIEN	Höhergradige Epitheldysplasien
IAP	Ileoanale Pouchanlage
IPAA	Ileopouch-anale Anastomose
IRA	Ileorektale Anastomose
LGIEN	Niedriggradige Epitheldysplasien
LQ	Lebensqualität
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Centre
PPTD	Pankreas-erhaltende totale Duodenektomie (Pancreas-preserving total Duodenectomy)
PD	Partielle Pankreatikoduodenektomie (Whipple-OP)
RRM	Residual Rectal Mucosa = Persistierende Rektumschleimhaut

2. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt den klinischen und therapeutischen Verlauf nach restaurativer Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage bei Patienten mit dem klassischen Phänotyp einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP).

FAP-Patienten erhalten in aller Regel als Jugendliche oder junge Erwachsene zur Prävention eines kolorektalen Karzinoms eine restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage. Dieses Verfahren garantiert eine ausreichende Radikalität und bewahrt eine der Normalbevölkerung vergleichbare Lebensqualität. Dabei kristallisierte sich die Stuhlfrequenz im untersuchten Kollektiv, insbesondere die nächtliche, als wesentlicher Einflussfaktor auf die Lebensqualität heraus.

Durch technische Entwicklungen hat sich die verwendete Technik zur Anlage der pouch-analen Anastomose verändert. Während diese in den ersten Jahren nach transanaler Mukosektomie mit einer Handnaht angelegt wurde, erfolgt sie heute in vielen Zentren durch eine transanale Klammernaht-Anastomose ohne vorherige Mukosektomie. Die Anastomosentechnik zeigte in einer Matched-Pair Analyse einen nicht signifikanten Einfluss auf die perioperative Morbidität hin zu mehr Komplikationen nach einer Klammernaht-Anastomose. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Anastomosentechnik sich eher auf den Zeitpunkt des Auftretens von Komplikationen auszuwirken scheint und deuteten darauf hin, dass der im Rahmen der Handnahtanastomose den Pouch umfassende muskuläre Cuff, den Zeitpunkt des Auftretens von Anastomosenkomplikationen hinaus zu zögern scheint.

Ebenso wirkte sich die Anastomosentechnik auf die Rate an persistierender Rektumschleimhaut aus, die für FAP-Patienten ein relevantes Risiko für die Entwicklung metachroner Rektumkarzinome darstellt. Die Rate nach einer Klammernaht-Anastomose lag mit 84% doppelt so hoch wie nach einer Handnahtanastomose ($p < 0,0001$). Zudem traten nach Klammernaht-Anastomosen vor allem Schleimhautsäume, nach einer Handnahtanastomose vorwiegend Schleimhautinseln auf. Die sich hieraus ergebende Notwendigkeit zu einer sekundären Mukosektomie zeigte sich in

einer Folgestudie ohne Effekt für die Pouchfunktion. Vielmehr behielten Patienten nach Stapler-Anastomose und sekundärer Mukosektomie einen leichten funktionellen Vorteil gegenüber Patienten mit einer primären Mukosektomie und Handnahtanastomose.

Duodenaladenome, mit dem Potential zur malignen Entartung, stellen die zweithäufigste Manifestation der klassischen FAP dar. Eine operative Therapie wird in Einzelfällen, insbesondere bei maligner Entartung und endoskopisch nicht zu überwachendem Befund nötig. Hierfür stehen zwei komplexe Verfahren, eine partielle Pankreatikoduodenektomie (PD, Whipple'sche Operation) oder eine Pankreas-erhaltende Duodenektomie (PPTD), zur Verfügung. Beide Eingriffe wiesen im untersuchten Kollektiv eine relevante postoperative Morbidität von 47,4% und Mortalität von 5,3% auf. Die Rate von Pankreasfisteln war, ebenso wie die Morbidität, höher nach PPTD als PD. Eine mögliche Komplikation nach PPTD stellt eine Stenose der Anastomose zwischen Pankreasgang und Neo-Duodenum dar. Hierdurch entwickelten 6 von insgesamt 27 Patienten im längerfristigen Verlauf nach PPTD rezidivierende Pankreatitiden, wodurch bei 2 Patienten eine Re-Operation und bei 4 Patienten eine endoskopische Therapie erforderlich wurde. Zusätzlich entwickelte knapp ein Viertel der Patienten nach PPTD eine Rezidiv-Adenomatose im Neo-Duodenum. Für Patienten nach PD, lässt sich aufgrund der gewählten Rekonstruktion keine Aussage über die Adenomatose-Rate in der biliopankreatischen Schlinge machen. Insbesondere postoperative Komplikationen kristallisierten sich als Einflussfaktor auf die Lebensqualität heraus.

Pouchadenome stellen eine verhältnismäßig neue FAP-assoziierte Entität dar. Im untersuchten Kollektiv waren 46,9% der Patient hiervon betroffen. Eine Kaplan-Meyer Berechnung ergab, dass nach 20 Jahren nur noch etwa 22% der Patienten mit ileoanalem Pouch nicht von Pouchadenomen betroffen sein werden. Dabei identifizierte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse männliches Geschlecht, Alter <18 Jahre bei Pouchanlage und gleichzeitig bestehende Magenadenome als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Pouchadenomen.

Die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage stellt ein ausreichend radikales OP-Verfahren dar, das eine gute Lebensqualität erhält. Technische Neuerungen führen zu einer Verbesserung der Pouchfunktion, machen gleichzeitig aber eine stringente endoskopische Überwachung erforderlich. Gleichzeitig stellen weitere Manifestationsorte der FAP wie das Duodenum und der Pouch selbst eine Herausforderung an die klinische Überwachung von FAP-Patienten dar.

3. Einleitung

Bei der Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP) handelt es sich um eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch das Auftreten von zahlreichen Adenomen im gesamten Gastrointestinal-Trakt sowie verschiedene extraintestinale Tumore gekennzeichnet ist. Patienten entwickeln im Jugendalter hunderte bis über tausend Adenome zunächst im Kolon und Rektum, die unbehandelt durchschnittlich in der 3. bis 4. Lebensdekade zum kolorektalen Karzinom entarten [5]. Die FAP ist dabei eine obligate Präkanzerose für kolorektale Karzinome und hat eine 100% Penetranz. Sie kommt mit einer Inzidenz von etwa 1:10.000 weltweit vor und ist für ca. 1% aller kolorektalen Karzinome verantwortlich [5].

Grundlage für diese Arbeit ist die operative Therapie und der klinische Verlauf bei Patienten mit einer klassischen FAP.

Nachfolgende Fragestellungen sollen dabei im Einzelnen beantwortet werden:

- Wie ist die Lebensqualität im Langzeitverlauf nach restaurativer Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage bei Patienten mit FAP?
- Gibt es Unterschiede in der perioperativen Komplikationsrate nach ileoanaler Pouchanlage bei FAP-Patienten in Abhängigkeit der verwendeten Anastomosentechnik?
- Führt die Verwendung unterschiedlicher Anastomosentechniken zu Unterschieden in der Rate an persistierender Rektumschleimhaut?
- Unterscheidet sich die Pouchfunktion nach Klammernahtanastomose und sekundärer Mukosektomie von der nach primärer Mukosektomie und transanaler Handnahtanastomose?
- Wie ist die Lebensqualität nach Duodenektomie unter Erhalt des Pankreas und partieller Pankreatikoduodenektomie aufgrund einer FAP-assoziierten Duodenaladenomatose?
- Wie hoch ist die Inzidenz von Pouchadenomen im Heidelberger Patientenkollektiv und welche Risikofaktoren lassen sich für ihr Auftreten identifizieren?

3.1 Genetische Grundlagen

In den 1980er Jahren wurde erstmals eine Deletion im langen Arm von Chromosom 5 bei einem Patienten mit multiplen Kolon- und Rektumpolypen durch Herrera und Kollegen beschrieben [29]. Nachfolgend gelang es das *APC*-Gen als Tumorsuppressor-Gen zu identifizieren und auf Chromosom 5q21 zu lokalisieren [3]. Letztlich konnten Kinzler und Kollegen sowie Groden et al. aber erst in den frühen 1990er Jahren erstmals den ursächlichen Zusammenhang zwischen Mutationen im *APC*-Gen und einer klassischen FAP nachweisen [26,35]. Bis heute konnten mehrere 100 unterschiedliche Veränderungen im *APC*-Gen bei Patienten mit einer klinischen FAP beschrieben werden, die in letzter Konsequenz zu einem fehlerhaften und funktionslosen Gen-Produkt führen. Eine Prädilektionsstelle im *APC*-Gen ist das Codon 1309, das zum typischen Phänotyp führt. Daneben besteht allerdings nur eine sehr grobe Genotyp-Phänotyp-Beziehung [16].

Neben der klassischen Ausprägung (s.o.), bei der in 80-90% der Fälle eine ursächliche Mutation im *APC*-Gen vorliegt, sind auch attenuierte Verlaufsformen der FAP (aFAP) mit einem späteren Krankheitsbeginn und schwächeren Ausprägung beschrieben. In 20-30% lässt sich auch bei einer aFAP eine Mutation im *APC*-Gen nachweisen, jedoch wurden in den letzten Jahren auch Veränderungen in anderen Genen als ursächlich für attenuierte Polyposis-Syndrome beschrieben. Hier sind insbesondere Veränderungen im *MUTYH*-Gen, dessen Gen-Produkt Teil des Basenaustausch-Reparatur-Systems ist, auf Chromosom 1p34.1 beschrieben worden, die im Gegensatz zu der mit dem *APC*-Gen assoziierten Erkrankung, einem rezessiven Erbmuster folgen [44]. Daneben wurden Veränderungen im *POLE*- (Chromosom 12) und *POLD1*-Gen (Chromosom 19) nachgewiesen, die zu einer mit Polymerase-Proofreading assoziierten Erkrankung führen [57]. Der Phänotyp ähnelt ebenfalls einer attenuierten Verlaufsform und die Vererbung folgt einem autosomal-dominanten Muster. Jedoch sind Mutationen in diesen beiden Genen mit <1% aller FAP-assoziierten Mutationen sehr selten.

3.2 Klinische Manifestation

Die namensgebende Manifestation der FAP ist die Ausbildung von hunderten bis über tausend Adenomen im Kolon und Rektum. Bei der klassischen FAP kommt es bereits im Kindesalter zur Entstehung von Polypenknospen und im Jugendalter zur Entwicklung von Adenomen (Abb. 1). Unbehandelt entwickelt sich über eine Adenom-Karzinom-Sequenz durchschnittlich in der dritten bis vierten Lebensdekade ein kolorektales Karzinom [5].

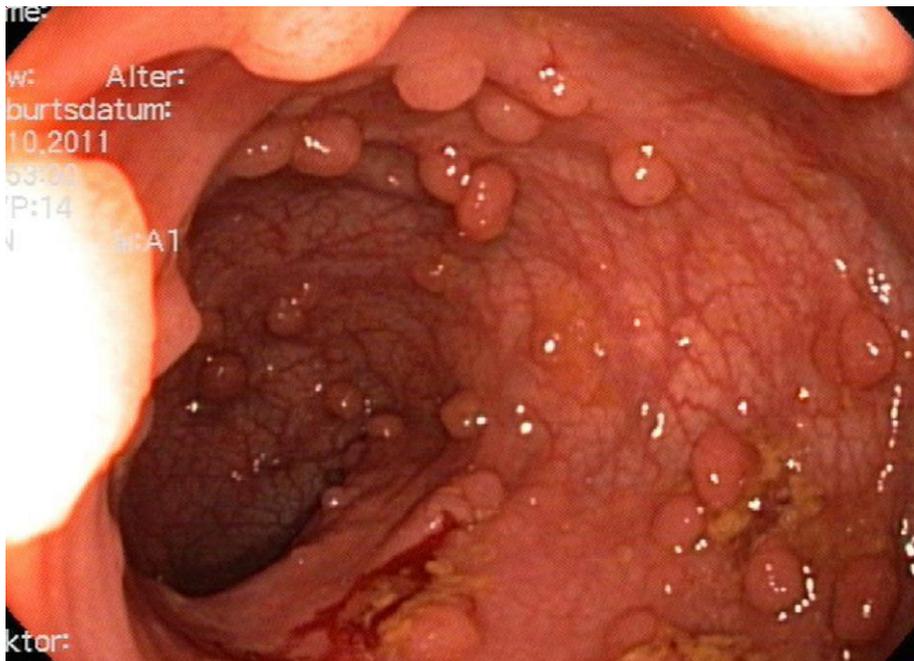


Abb. 1: Kolorektale Adenome bei einem Patienten mit klassischer FAP (Interdisziplinäres Endoskopiezentrum, Universitätsklinikum Heidelberg)

Nach den kolorektalen Adenomen und Karzinomen ist die zweithäufigste Manifestation die Ausbildung von Duodenaladenomen und -karzinomen. Mit unterschiedlicher Latenz kommt es nach Erst-Manifestation im Kolon zur Ausbildung von Duodenaladenomen [6,7,32]. In einzelnen Fällen können letztere jedoch auch als Erstmanifestation vorkommen.

Bei der aFAP ist die Ausprägung insgesamt deutlich milder, mit weniger Adenomen und einem späteren Krankheitsbeginn.

Da ursächlich eine Keimbahnmutation zugrunde liegt, können betroffene Patienten Tumore von allen drei Keimblättern ausgehend ausbilden. Neben

dem gastrointestinalen Befall treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auch extraintestinale Tumore auf, wobei die meisten davon selten zu finden sind. Bis zu 26% der FAP-Patienten sind allerdings von Desmoiden (aggressive Fibromatose) betroffen [48]. Diese Tumore wachsen lokal infiltrierend und verdrängend, metastasieren jedoch nicht und treten in bis zu $\frac{3}{4}$ der Fälle in zeitlicher Assoziation zu vorausgegangenen operativen Eingriffen auf [48]. Sie kommen unter anderem im Mesenterium aber auch an den Extremitäten und am Stamm vor und können durch das lokale Wachstumsverhalten, z.B. durch eine mesenteriale Kompression von Blutgefäßen oder Arrosion von Darmschlingen, zu erheblichen Problemen führen.

Tabellarisch ist nachfolgend die Häufigkeit für weitere extraintestinale Tumoren bei FAP-Patienten dargestellt.

Tab. 1: Häufigkeit extraintestinaler Tumore bei klassischer FAP [32]

Tumorentität	Inzidenz
Pankreastumore	< 1%
Hepatoblastome	< 1%
Schilddrüsenkarzinom	< 1%
Osteome	14-93%
Ovarialkarzinom	< 1%
Nebennierenadenom	< 1%
CHRPE (retinale Pigmentveränderung)	58-92%
Epidermoidzysten	53%
Dentale Abnormalitäten	17%
ZNS Tumoren	< 1%

3.3 Operative Therapie des Kolons

Die chirurgische Therapie der Wahl stellt für den klassischen FAP-Phänotyp die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage (IAP) dar [33]. Sie garantiert zum einen eine ausreichende Radikalität, zum anderen ist sie Kontinenz-erhaltend und führt zu einer guten postoperativen Lebensqualität bei den zumeist jungen Patienten.

Im Rahmen der Proktokolektomie, die erstmals 1978 von Parks und Nicholls beschrieben wurde, wird das gesamte Kolon und Rektum entfernt [43]. Dabei sollte die Präparation bis zum Übergang des Rektums in den Analkanal erfolgen um sicherzustellen, dass keine Rektumschleimhaut mit einem Risiko für ein zweizeitiges Rektumkarzinom, verbleibt. Aus der letzten Ileumschlinge wird anschließend ein Reservoir (Pouch) geformt und mit dem Analkanal anastomosiert (Abb. 2). In aller Regel wird für 3 Monate ein protektives doppelläufiges Ileostoma vorgeschaltet um das Risiko für schwere septische Verläufe im Falle von Insuffizienzen im Bereich der Darmanastomosen zu verringern. Nachdem verschiedene Pouchformen entwickelt wurden, hat sich letztlich der technisch einfachere und funktionell gute J-Pouch durchgesetzt [56].

Ein besonderes Augenmerk muss bei der Pouchoperation auf die ileopouch-anale Anastomose (IPAA) gelegt werden. Während in den ersten Jahren der Pouch-Chirurgie die vollständige Entfernung von Rektumschleimhaut mittels zusätzlicher transanaler Mukosektomie im Rahmen der Pouchanlage angestrebt wurde, wird die IPAA seit der Etablierung von Klammernahtgeräte zunehmend auch ohne vorherige Mukosektomie hergestellt (Abb. 2) [28,34].

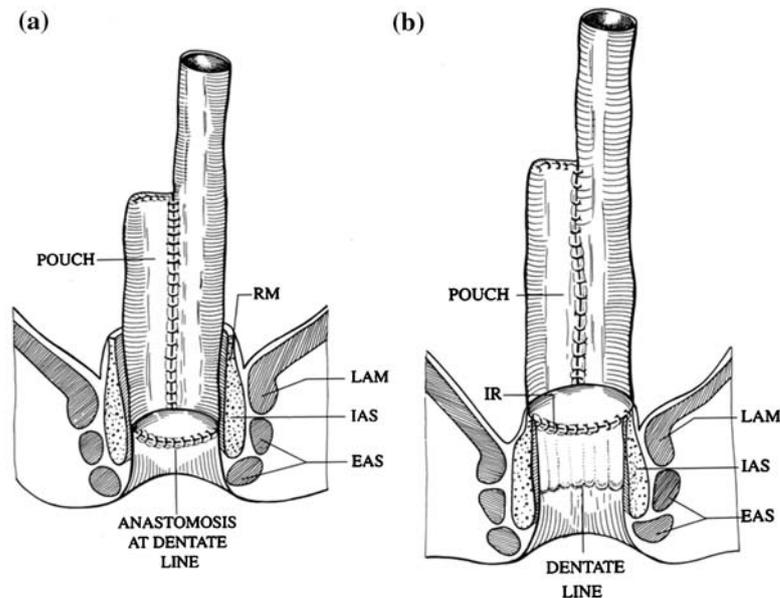


Abb. 2: Schematische Darstellung einer ileopouch-analen Anastomose nach (a) Handnaht- und (b) Klammernahtanastomose [34]

In ausgewählten Fällen kann auch eine subtotaler Kolektomie mit ileorektaler Anastomose erwogen werden. Dies setzt eine gute Patienten-Selektion voraus, so dass nur Patienten dieser Option zugeführt werden, die keinen oder nur einen sehr geringen Rektumbefall aufweisen. Eine im Vergleich zum ileoanal Pouch durchaus bessere Lebensqualität sowie eine geringe Rate an perioperativen Komplikationen sprechen für dieses Verfahren [10].

Letztlich wird aber gerade aufgrund einer ebenfalls guten Lebensqualität und eines vertretbaren perioperativen Risikos derzeit die ileoanale Pouchanlage in den meisten Zentren für Patienten mit einem klassischen Phänotyp favorisiert.

3.4 Operative Therapie des Duodenums

Im Laufe ihres Lebens bilden FAP-Patienten als zweithäufigste Krankheitsmanifestation Duodenaladenome und –karzinome aus. Angaben zur Inzidenz der Duodenaladenome schwanken in der Literatur zwischen 58 und 74% und sind im Wesentlichen abhängig vom Vorgehen im Rahmen der klinischen Überwachung [6,7,32]. Im Verlauf der Erkrankung kommt es nach

unterschiedlicher Latenz zu einem Progress der Duodenaladenomatose. Prospektive Aussagen darüber wann dieser eintreten wird, können nicht verlässlich getroffen werden.

Das Ausmaß der Duodenaladenomatose wird anhand der Spigelman-Klassifikation basierend auf dem endoskopischen und histologischen Befund beurteilt (Tab.2) [51].

Tab. 2: Spigelman-Klassifikation zur Einteilung der Duodenaladenomatose [51]

Punkte	0	1	2	3
Anzahl	Keine	1 – 4	5 – 20	> 20
Größe (mm)	Keine	1 - 4	5 - 10	> 10
Histolog. Typ	Kein Adenom	Tubulär	Tubulovillös	Villös
Dysplasiegrad	Keine	LG IEN		HGIEN

Spigelman Stadium	0 = 0 Pts	I = 1-4 Pts	II = 5-6 Pts	III = 7-8 Pts	IV = 9-12 Pts

Die Indikation zur Therapie der Duodenaladenomatose richtet sich nach dem klinischen Ausprägungsgrad [58]. Bei endoskopisch sicher zu überwachendem Befund, kann eine regelmäßige endoskopische Kontrolle, ggf. mit Abtragung einzelner Adenome, ausreichend sein. Bei höhergradiger Ausprägung verkürzt sich das empfohlene Überwachungsintervall entsprechend. Bei Nachweis von höhergradigen Epitheldysplasien (HGIEN) oder eines Karzinoms, wie auch bei einem Spigelman III und IV Stadium, besteht die Indikation zur operativen Sanierung.

Für die operative Sanierung einer Duodenaladenomatose stehen zwei komplexe, resezierende Verfahren zur Verfügung.

Im Falle eines Karzinoms muss ein radikaler, onkologischer Eingriff mit entsprechender Lymphadenektomie erfolgen. Diese Anforderungen werden

durch eine partielle Pankreatikoduodenektomie (PD, Whipple'sche Operation) erfüllt. Liegt lediglich ein höhergradiges Spigelman-Stadium ohne Malignitäts-Nachweis vor, bietet sich eine Pankreas-erhaltende Duodenektomie an [36,39]. Schwieriger gestaltet es sich beim Vorliegen von HGIEN, die im Zweifel aber wie ein Karzinom behandelt werden sollten.

Bei einer PD erfolgt eine En-bloc-Resektion des Pankreaskopfes, des Duodenums, des Ductus choledochus, der Gallenblase und ggf. des distalen Magens, unter Mitentfernung der umliegenden Lymphknotenstationen. Die Rekonstruktion umfasst die Anlage einer Pankreatikojejunostomie, Choledochojejunostomie und Gastrojejunostomie, zumeist mittels Y-Roux Rekonstruktion oder einer Ω -Schlinge.

Bei einer PPTD wird das Duodenum sukzessive von distal nach proximal vom Pankreaskopf, unter vollständigem Erhalt der Bauchspeicheldrüse, abpräpariert. Das Duodenum wird distal des Pylorus abgesetzt und anschließend das Jejunum als Neo-Duodenum anastomosiert. Besonders sorgfältig und radikal muss die Präparation im peripapillären Bereich erfolgen, da hier eine Prädilektionsstelle für Adenome besteht. Dabei muss die Papille im Bereich des Jejunums bzw. Neo-Duodenums re-inseriert werden ohne, dass der Pankreas- und/oder Gallengang eingeeengt werden. Bei einer getrennten Einmündung der beiden Gänge, muss ggf. ein s.g. Common Ostium geschaffen werden [37].

Beide zur Verfügung stehende Eingriffe haben relevante Morbiditäts- und Mortalitätsraten und können durch die zumeist bereits durchgeführte Pouch-Anlage oder durch mesenteriale Desmoide, bis hin zur fehlenden Rekonstruktionsmöglichkeit, erschwert werden.

4. Lebensqualität nach restaurativer Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage

Ganschow P, Pfeiffer U, Hinz U, Leowardi C, Herfarth C, Kadmon M Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP). Dis Colon Rectum 2010; 53(10):1381-7 [17]

Zur Lebensqualität (LQ) nach restaurativer Proktokolektomie liegen mehrere Studien vor, die die Kurzzeitergebnisse analysieren. Zumeist handelte es sich bei den untersuchten Patientengruppen um gemischte Kollektive von FAP- und Colitis ulcerosa Patienten. Es gibt jedoch Hinweise, dass die zugrunde liegende Erkrankung einen Einfluss auf das Outcome der Operation und auf die operations-bezogenen Komplikationen hat [24-29].

In einer eigenen Arbeit zur Langzeit-Lebensqualität nach restaurativer Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage, wurde spezifisch die Lebensqualität isoliert bei Patienten mit einer FAP untersucht [17]. Zur Erhebung der Lebensqualität wurden ein Fragebogen für Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (GIQLI) sowie ein Gesundheits-bezogener Fragebogen (SF-36) verwendet [4,12-14,58]. Aus dem prospektiv an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg geführten Polyposis Register, wurden 123 Patienten identifiziert, welche die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten. Von diesen schickten 84 (69,4%) auswertbare Fragebögen zurück.

Die Ergebnisse zeigten eine mit der deutschen Normalbevölkerung vergleichbare Lebensqualität (LQ) in nahezu allen Dimensionen (Abb. 3). Bei befragten Männern fiel eine nicht signifikante Reduktion der Lebensqualität in den Dimensionen „Soziale Funktion“ und „Emotionale Rollenfunktion“ auf.

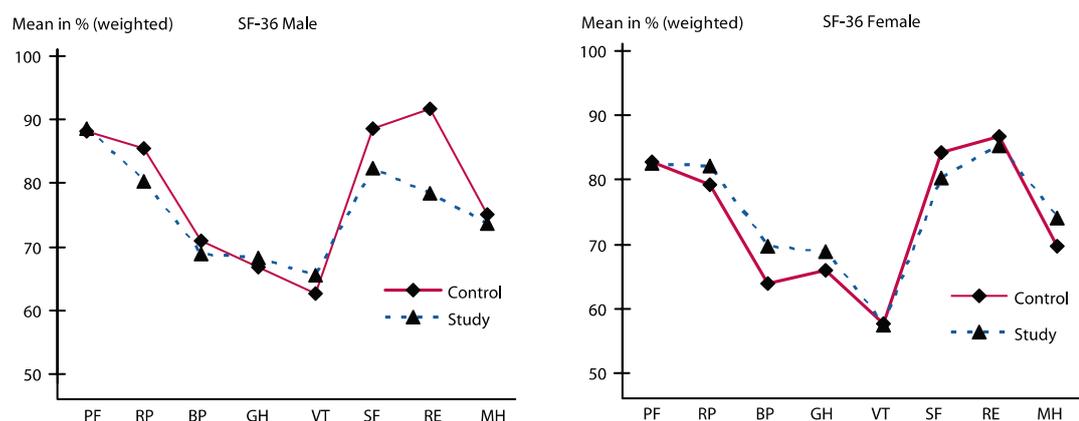


Abb. 3: Ergebnisse der Langzeit-Lebensqualität nach ileoanaler Pouchanlage (PF=physical functioning, RP= role physical, BP=bodily pain, GH=general health, VT=vitality, SF=social functioning, RE=role emotional) [17]

Die Stuhlfrequenz, insbesondere nächtliche Pouchentleerungen, kristallisierte sich als signifikanter Einflussfaktor auf die LQ heraus. Mehr als 7 Pouchentleerungen tagsüber und mehr als 2 nachts führten bei betroffenen Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität.

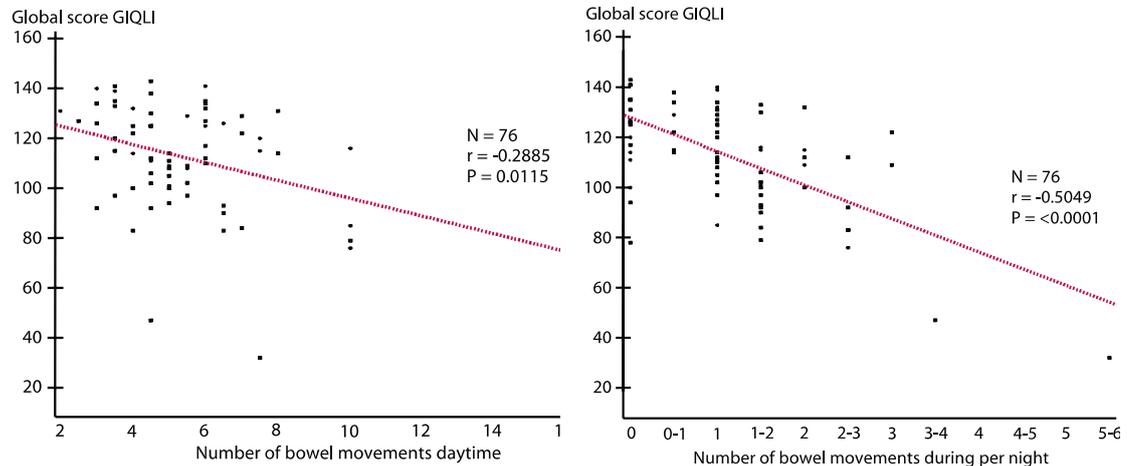


Abb.4: Einfluss der Stuhlfrequenz auf die Lebensqualität [17]

Als weiterer Einflussfaktor auf die LQ bestätigte sich das Alter bei Pouchanlage. Patienten, die zum Zeitpunkt der IAP jünger als 40 Jahre alt waren, hatten signifikant bessere Ergebnisse als diejenigen, die bei der Pouchanlage bereits älter als 40 Jahre waren.

5. Einfluss der Anastomosentechnik

5.1 Einfluss der Anastomosentechnik auf die perioperative Morbidität

Ganschow P, Warth R, Hinz U, Büchler MW, Kadmon M (2013) Early postoperative complications after stapled versus handsewn restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in 148 patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP): a matched pair analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16(2):116-22 [18]

Wie unter 3.3 beschrieben haben technische Neuerungen wie die Etablierung von Klammernahtgeräten auch zu technischen Änderungen in der Anlage der ileopouch-analen Anastomose geführt. Während initial die

IPAA erst nach transanaler Mukosektomie angelegt wurde, wird sie heute zunehmend mittels transanaler Klammernahtanastomose ohne vorherige Mukosektomie hergestellt [23-25,34,36,39]. Aufgrund geringerer und kürzerer transanaler Manipulation und durch die fehlende Entfernung der Schleimhaut im Bereich der Linea dentata, scheinen bessere funktionelle Ergebnisse zu resultieren. Jedoch birgt verbleibende Rektumschleimhaut für FAP-Patienten ein persistierendes Malignitätsrisiko. Daneben stellt sich die Frage, in wieweit der Einsatz von technischen Neuerungen wie der Klammernaht eine Auswirkung auf die perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate hat. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die klinischen Daten von 148 FAP-Patienten, je 74 mit einer Klammernahtanastomose und mit einer Handnahtanastomose in einer Matched-Pair-Analyse untersucht [18].

Bis 2 Jahre nach ileoanaler Pouchanlage zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu einer höheren Komplikationsrate nach Klammernahtanastomose als nach Handnahtanastomose (31% versus 23%, $p=0,2668$). Anastomosenstenosen traten in 24,3% nach Klammernaht- und 16,2% nach Handnahtanastomose auf und stellten die häufigste Komplikation dar. Anastomoseninsuffizienzen und peripouchale Abszesse traten in nahezu allen Fällen bis 30 Tage nach Klammernahtanastomose auf, im Vergleich dazu nach Handnahtanastomosen erst zwischen 30 Tagen und 6 Wochen postoperativ. Fisteln ausgehend von der ileopouch-analen Anastomose wurden häufiger nach einer Handnahtanastomose beobachtet (5,4% vs. 1,3%). Die Pouchfunktion selbst hat sich zwischen beiden Gruppen nicht unterschieden [18].

Zwar war die Komplikationsrate nach Klammernahtanastomosen tendenziell höher, jedoch scheint sich die Anastomosentechnik insbesondere auf den Zeitpunkt des Auftretens von Komplikationen auszuwirken. Die Daten lassen erkennen, dass der im Rahmen der Handnahtanastomose den Pouch umfassende muskuläre Cuff (Abb. 2), den Zeitpunkt des Auftretens von Anastomosenkomplikationen hinauszögert, sodass Patienten hiervon u.U. erst nach der Entlassung aus der stationären Behandlung betroffen sind. Im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen und insbesondere vor der Ileostoma-Rückverlagerung muss diese Tatsache beachtet werden.

5.2 Einfluss der Anastomosentechnik auf die lokale Radikalität

Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Leowardi Ch, Büchler MW, Kadmon M (2014) Residual Rectal Mucosa after Stapled versus Handsewn ileal J-Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Familial Adenomatous Polyposis Coli (FAP) – A Critical Issue. Langenbecks Arch Surg. 2015; 400(2):213-9 [19]

Mehrere Arbeiten weisen darauf hin, dass durch die Verwendung von Klammernahtgeräten im Bereich der ileopouch-analen Anastomose das Risiko für die Entwicklung von Epitheldysplasien und Adenomen auf dem Boden von persistierender Rektumschleimhaut (RRM) höher ist als nach einer Handnahtanastomose [8,11,45-47,50]. Frühe Studien unterstützen diese Ergebnisse, berichten jedoch stark schwankende Raten an RRM [8,49]. Gleichzeitig belegen zwei Studien, dass auch nach einer Handnahtanastomose Rektumschleimhaut verbleibt [11,41]. Basierend auf den vorliegenden Arbeiten, erschien es notwendig, die tatsächliche Rate an RRM in Abhängigkeit der verwendeten Anastomosentechnik durch standardisierte Nachuntersuchungen zu bestimmen.

In einer Fallkontrolle-Studie wurden Patienten nach Handnaht- und Klammernahtanastomose standardisiert nachuntersucht. Im Rahmen einer Proktoskopie, die zusätzlich zur regulären flexiblen Pouchoskopie erfolgte, wurden Zufalls-Biopsien aus allen vier Quadranten der ileopouch-analen Anastomose sowie aus makroskopisch auffälligen Arealen entnommen. Es konnte persistierende Rektumschleimhaut signifikant häufiger nach einer Klammernahtanastomose nachgewiesen (84% vs. 42%, $p < 0,0001$) werden [19]. Insbesondere zirkuläre Schleimhautsäume kamen signifikant häufiger vor, während bei Patienten mit einer Handnahtanastomose vorwiegend einzelne Schleimhautinseln dominierten. Rektumadenome traten ebenfalls signifikant häufiger nach Klammernahtanastomosen auf (42% vs. 20%, $p = 0,0174$) (Abb. 5).

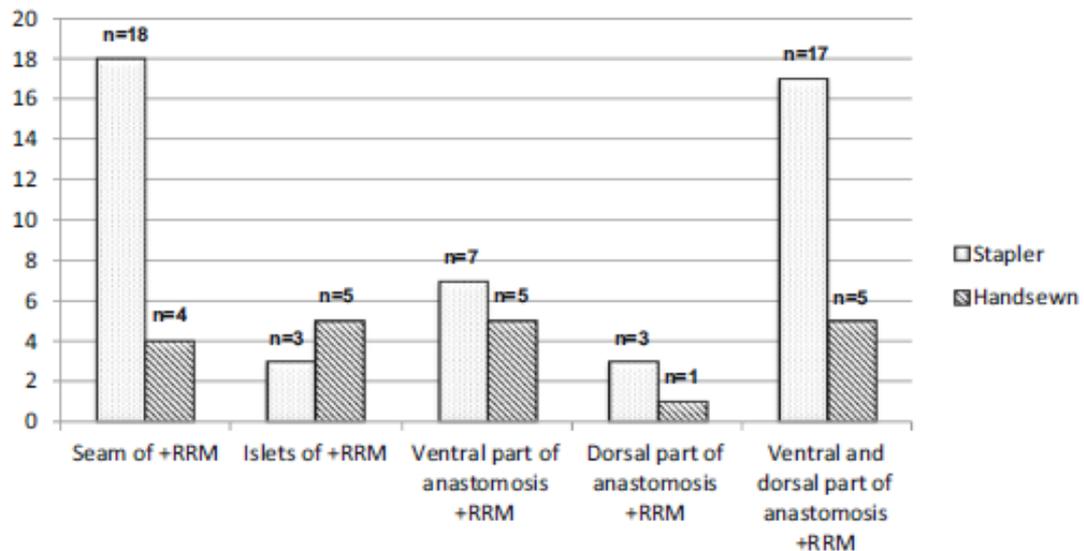


Abb.5: Unterschiedliche Verteilung von RRM nach Handnaht- und Klammernahttechnik für die ileopouch-ale Anastomose [19]

Obwohl eine größere Menge an RRM auch gleichbedeutend ist mit einem höheren Risiko für die Entstehung von Rektumkarzinomen, sind Schleimhautsäume einer endoskopischen Überwachung gut zugänglich. Hingegen können einzelne Schleimhautinseln gerade für ungeübte Untersucher in einem narbig veränderten Bereich schwer zu erkennen sein. Zusätzlich besteht nach primärer Mukosektomie auch ein Risiko für persistierende Schleimhautinseln innerhalb des muskulären Cuffs aber außerhalb des Pouchlumens, die der endoskopischen Überwachung gar nicht zugänglich sind.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass bei Verwendung der technisch einfacheren Klammernahtanastomose, die Wahrscheinlichkeit für einen Folgeeingriff im Bereich der pouch-analen Anastomose im Sinne einer sekundären transanal Mukosektomie erheblich steigt [38]. Auf der anderen Seite lassen sich Schleimhautsäume gut endoskopisch überwachen. Ob und wie sich eine potentielle sekundäre Mukosektomie auf die Pouchfunktion auswirkt, ist Gegenstand einer Nachfolge-Studie.

5.3 Einfluss der Anastomosentechnik auf die Rate an Folgeeingriffen und die Pouchfunktion

Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Kadmon M Functional outcome after pouch-anal reconstruction with primary and secondary mucosectomy for patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404(2):223-9 [22]

Zwischen 2001 und 2011 haben insgesamt 160 Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg eine IAP mit Klammernahtanastomose aufgrund einer FAP erhalten. 33 Patienten davon mussten sich mittlerweile aufgrund von persistierender Rektumschleimhaut sowie dem Auftreten von Adenomen einer sekundären Mukosektomie unterziehen. Ob sich dieser Eingriff im Bereich der pouch-analen Anastomose und damit im Bereich des Kontinenzorgans auf die Pouchfunktion auswirkt, wurde mittels einer Fallkontroll-Studie überprüft [22].

Als Vergleichsgruppe wurden 50 Patienten nach primärer Mukosektomie und Handnahtanastomose gewählt, die bis 2001 an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg operiert wurden. Dieser Zeitraum ergab sich, da ab 2001 die IPAA vorwiegend mittels Klammernaht angelegt wurde. Zur Beurteilung der Pouchfunktion wurden der MSKCC Kontinenz-Fragebogen und der Wexner-Score verwendet [31,53]. Zusätzlich erfolgte eine Sphinktermanometrie.

Das mediane Nachsorgeintervall nach IAP war signifikant länger nach Handnahtanastomose (15,3 vs. 7,3 Jahre, $p < 0,0001$). Das mediane Intervall zwischen IAP und sekundärer Mukosektomie betrug 2,5 Jahre (IQR 1,4-4,1) und das mediane Nachsorgeintervall nach sekundärer Mukosektomie lag bei 4,0 Jahren (IQR 2,8-5,1).

Der MSKCC-Globalwert war signifikant besser nach sekundärer Mukosektomie (63,1 vs. 56,6, $p = 0,0188$). In den Einzeldimensionen zeigte sich jeweils ein leichter Trend zu besseren Ergebnissen nach sekundärer Mukosektomie. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die Auswertung des Wexner-Scores (Globalwert 8,8 vs. 11,5, $p = 0,3780$). In der Analyse der Subskalen des Wexner-Scores ergab sich der gleiche Trend, hin zu einem größeren Anteil Patienten nach Klammernahtanastomose und sekundärer

Mukosektomie, der nur marginal von einer Inkontinenz betroffen war. Für die Subskala „Inkontinenz für Gas“ war der Vorteil der sekundären Mukosektomie-Gruppe signifikant (Abb. 6)

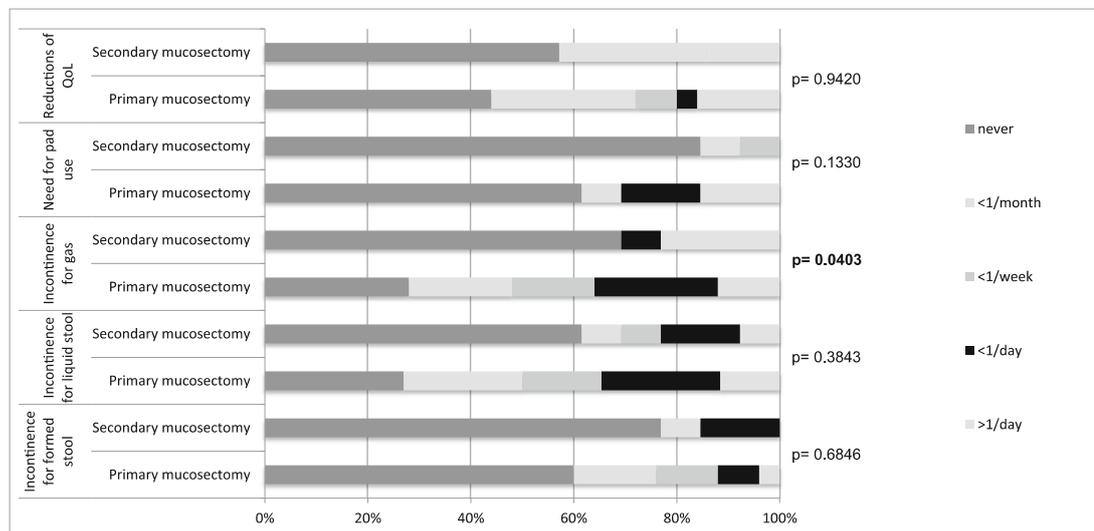


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Handnaht- und Klammernahtanastomose pro Schweregrad der Inkontinenz für die einzelnen Subskalen des Wexner-Scores [22]

Die Sphinktermanometrie ergab bessere Ruhedrucke nach sekundärer Mukosektomie, jedoch bessere Kneifdrücke bei Patienten nach primärer Mukosektomie. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass insbesondere die nächtliche Kontinenz bei Patienten nach sekundärer Mukosektomie besser sein könnte.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen erkennen, dass Patienten nach sekundärer Mukosektomie einen funktionellen Vorteil behalten. Insbesondere deutlich unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume, der retrospektive Ansatz sowie die geringe Patientenzahl schränken die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse allerdings ein. Letztlich kann auch diese Nachuntersuchung die Diskussion über die Anastomosentechnik nicht abschließend klären. Vielmehr lässt sich feststellen, dass die Erhebung prospektiver Daten im Hinblick auf die Ergebnisse nach unterschiedlichen Anastomosentechniken zukünftig angestrebt werden sollte.

6. Operative Ergebnisse und Lebensqualität nach resezierenden Eingriffen am oberen Gastrointestinal-Trakt

Ganschow P, Hackert Th, Biegler M, Contin P, Hinz U, Büchler MW, Kadmon M. Postoperative Outcome and Quality of Life after Surgery for FAP-associated Duodenal Adenomatosis. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 403(1):93-102 [20]

Duodenaladenome betreffen die große Mehrheit der FAP-Patienten [6,7,32]. Höhergradige Dysplasien oder das Vorliegen eines Karzinoms erfordern eine operative Therapie [58]. Postoperative Ergebnisse sind bislang an sehr kleinen Kohorten beschrieben. Inwieweit ein zweiter ausgedehnter abdominal-chirurgischer Eingriff sich nach vorausgegangener Kolonresektion auf betroffene Patienten auswirkt ist ebenfalls nur unzureichend bekannt.

Zur Beurteilung des Einflusses von resezierenden Eingriffen am Duodenum auf die Lebensqualität bei FAP-Patienten wurde eine Fragebogen-basierte Untersuchung durchgeführt [20].

Insgesamt wurden 39 FAP-Patienten, die entweder eine PD oder PPTD erhalten hatten, identifiziert. 8 Patienten aus dieser Gruppe waren zwischenzeitlich verstorben, eine Patientin lehnte die Teilnahme ab, 3 weitere Patienten konnten nicht mehr auffindig gemacht werden, sodass 27 Patienten den SF-36 Lebensqualitätsfragebogen erhielten. Die perioperativen Daten von allen 38 Patienten wurden ausgewertet, von denen 27 eine PPTD und die übrigen 11 eine PD erhalten hatten. Alle Patienten hatten zuvor bereits resezierende Eingriffe am Kolon erhalten, 8 Patienten hatten sich zusätzlich bereits einer Duodenotomie mit lokaler Adenom-Resektion unterziehen müssen.

Die postoperative Morbidität lag insgesamt bei 47,4% und war höher nach PPTD (55,6% vs. 27,3%). Pankreasfisteln traten bei neun Patienten nach PPTD und 3 Patienten nach PD auf, 11 davon hatten eine Typ B/C-Fistel [2]. Acht Patienten mussten mindestens einmal re-operiert werden, 6 davon aufgrund einer postoperativen Pankreasfistel. Zwei Patienten (5,3%) verstarben im postoperativen Verlauf an einem septischen Krankheitsbild, je ein Patient nach PPTD und PD.

Im längerfristigen Verlauf, entwickelten 6 Patienten nach PPTD rezidivierende Pankreatitiden. Ein Patient erhielt 9 Monate nach PPTD eine PD, eine weitere Patientin 7 Jahre nach PPTD eine Pankreaslinksresektion. Bei 4 Patienten wurde eine Stenose der Neo-Papille endoskopisch erfolgreich therapiert.

Bei 10 Patienten nach PPTD konnte im Mittel nach 58,7 Monaten (4-115 Monate) eine Rezidiv-Adenomatose im Neo-Duodenum nachgewiesen werden. Aufgrund der Art der Rekonstruktion kann keine Aussage über die Rate der Adenomatose in der biliopankreatischen Schlinge nach PD gemacht werden.

Die Lebensqualität der FAP-Patientinnen war weiterhin vergleichbar mit der der deutschen Normalbevölkerung. Die männlichen Studienpatienten zeigten eine reduzierte Lebensqualität in allen Dimensionen, besonders in den Dimensionen „Soziale Funktion“ und Emotionale Rollenfunktion“, analog zur Lebensqualität nach alleiniger Pouchanlage (siehe Abschnitt 4.) Die Lebensqualität der Männer war sowohl gegenüber der Normstichprobe, als auch gegenüber den FAP-Patientinnen in dieser Studie reduziert. Postoperative Komplikationen führten zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität, wohingegen das OP-Verfahren selbst keinen Einfluss zu haben schien, die Fallzahl war hier allerdings gering (Abb. 7 A&B).

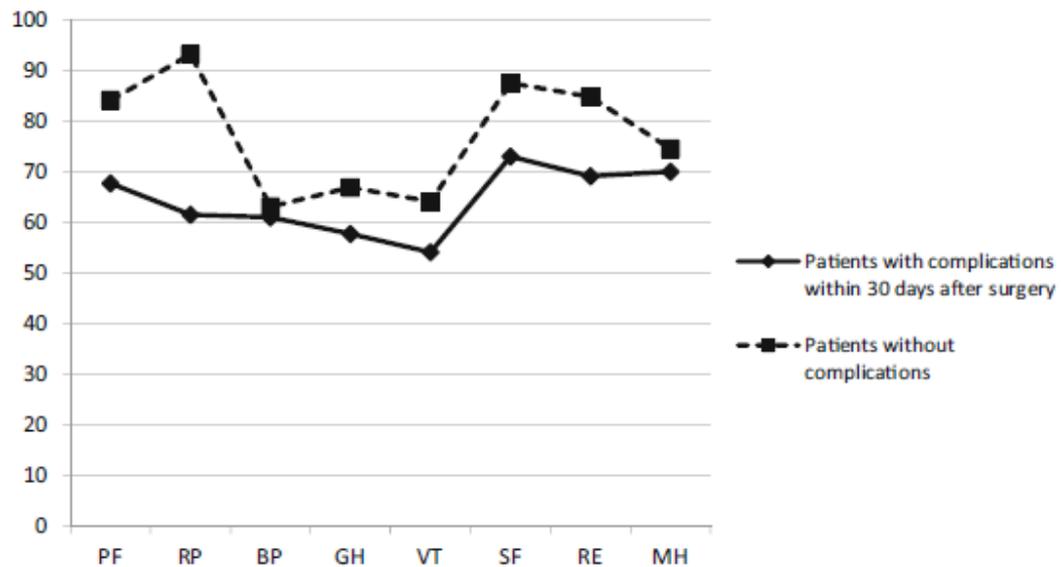


Abb. 7A: Ergebnisse des SF-36-Befragung bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen im Vergleich (PF=physical functioning, RP=role physical, BP=bodily pain, GH=general health, VT=vitality, SF=social functioning, RE=role emotional) [20]

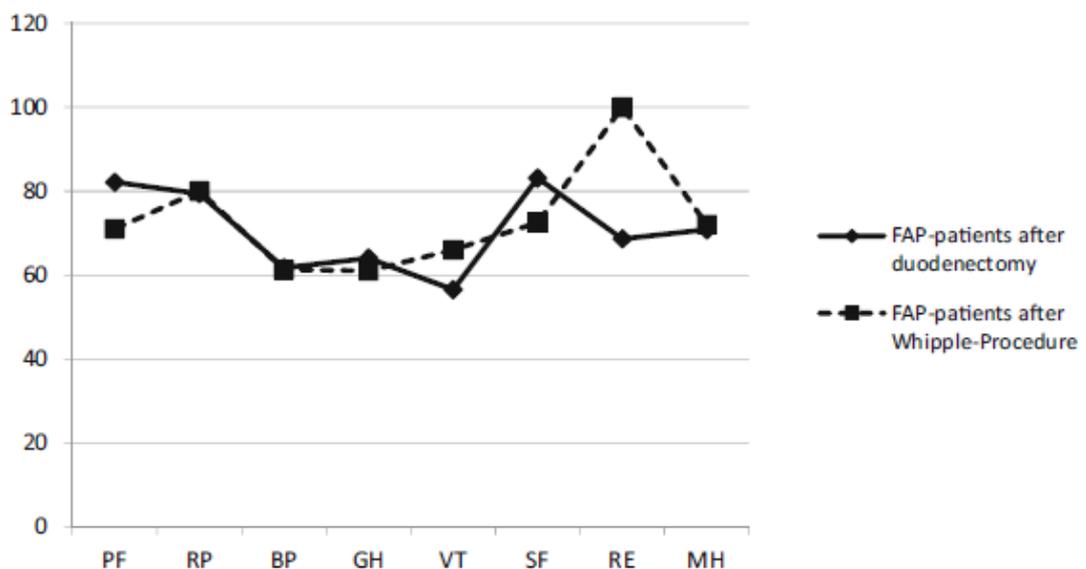


Abb. 7B: Ergebnisse des SF-36-Befragung bei Patienten nach PPTD und PD im Vergleich (PF=physical functioning, RP=role physical, BP=bodily pain, GH=general health, VT=vitality, SF=social functioning, RE=role emotional) [20]

Sowohl PD als PPTD sind komplexe chirurgische Maßnahmen, die mit erheblichen perioperativen Risiken verbunden sind. Gerade postoperative Komplikationen haben sich als relevanter Einflussfaktor auf die Lebensqualität herauskristallisiert und verlangen ein optimales Management. Zusätzlich stellen diese beiden Eingriffe zumeist den mindestens zweiten großen abdominal-chirurgischen Eingriff bei FAP-Patienten dar, wodurch die Komplexität zusätzlich erhöht wird. Die Indikation sollte daher kritisch gestellt werden, nachdem zuvor bereits endoskopische Therapie-Optionen suffizient ausgeschöpft wurden.

PD und PPTD haben beide eine Berechtigung in der operativen Therapie der FAP-assoziierten Duodenaladenomatose und es besteht kein relevanter Einfluss auf die LQ durch das OP-Verfahren selbst. Geringere Komplikationsraten favorisieren eine PD, ebenso spricht die Rate an postoperativen Pankreatitiden gegen eine PPTD. Jedoch bietet letztere die Möglichkeit der weiteren endoskopischen Überwachung des Neo-Duodenums, was bei einer Rate von etwa 25% Rezidiv-Adenomatose innerhalb von 5 Jahren unerlässlich ist.

7. Inzidenz und Risikofaktoren für das Auftreten von Pouchadenomen

Ganschow P, Trauth S, Utz A, Hinz U, Schaible A, Büchler MW, Kadmon M. Risk factors associated with pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis colon rectum* 2018;61(9):1096-1101 [21]

In der aktuellen Literatur werden Raten für das Auftreten von Pouchadenomen zwischen 22.8% und 64.9% berichtet [27,42,49,52,55,60]. Basierend auf den vorliegenden Studien ist jedoch weder eine sichere Aussage zu Risikofaktoren für ihre Entstehung möglich, noch lässt sich eine verlässliche Vorhersage zum Krankheitsverlauf und Progress machen. Die Identifikation von potentiellen Risikofaktoren in einem größeren Patientenkollektiv ist unerlässlich, um in Zukunft mögliche präventive Maßnahmen für FAP-Patienten zu etablieren und einen allgemein gültigen

Standard für die Überwachung und Therapie bei Pouchadenomen zu definieren.

Die Befunde aller Patienten, die sich zwischen Mai 2010 und Mai 2013 zur endoskopischen Pouchnachsorge im Interdisziplinären Endoskopiezentrum des Universitätsklinikums Heidelberg vorstellten, wurden im Hinblick auf das Auftreten und einen möglichen Progress von Pouchadenomen ausgewertet [21].

Insgesamt wurden die Nachsorgebefunde von 192 FAP-Patienten, die sich im o.g. Zeitraum zur Untersuchung vorstellten in der prospektiven Pouch-Datenbank dokumentiert. Zusätzlich wurden alle vorliegenden endoskopischen Befunde des Pouches seit operativer Anlage, sowie des oberen GI-Trakts ausgewertet.

Pouchadenome wurden in 46,9% der nachuntersuchten Patienten diagnostiziert, median 8,5 Jahre (0,9-25,1) nach IAP. Das Nachsorgeintervall war bei Patienten mit Pouchadenomen länger als bei Patienten ohne Pouchadenome (12,8 vs. 7,3 Jahre). Von allen Patienten mit Pouchadenomen, hatten 51,1% <4 Adenome, 33,3% der Patienten allerdings >10 Adenome im gesamten Pouch. Die Mehrheit der Patienten (58,9%) hatten Pouchadenome mit einer Größe von ≤ 4 mm. Lediglich 13 Patienten (14,4%) wiesen Adenome mit einer Größe von > 10 mm auf. Histologisch dominierten tubuläre Adenome (76,7%). 35,9 der Patienten zeigten einen Progress der Pouch-Adenomatose. Ein Patient entwickelte im Verlauf ein Pouch-Karzinom, was zur Pouch-Exstirpation und Pouch-Neuanlage führte.

Histologisch gesicherte Magenadenome lagen bei 37,2% der Patienten und Duodenaladenome bei 80,3% vor.

Kaplan-Meier-Berechnungen ergaben, dass nach 20 Jahren nur noch etwa 22% der Patienten keine Pouchadenome aufweisen werden.

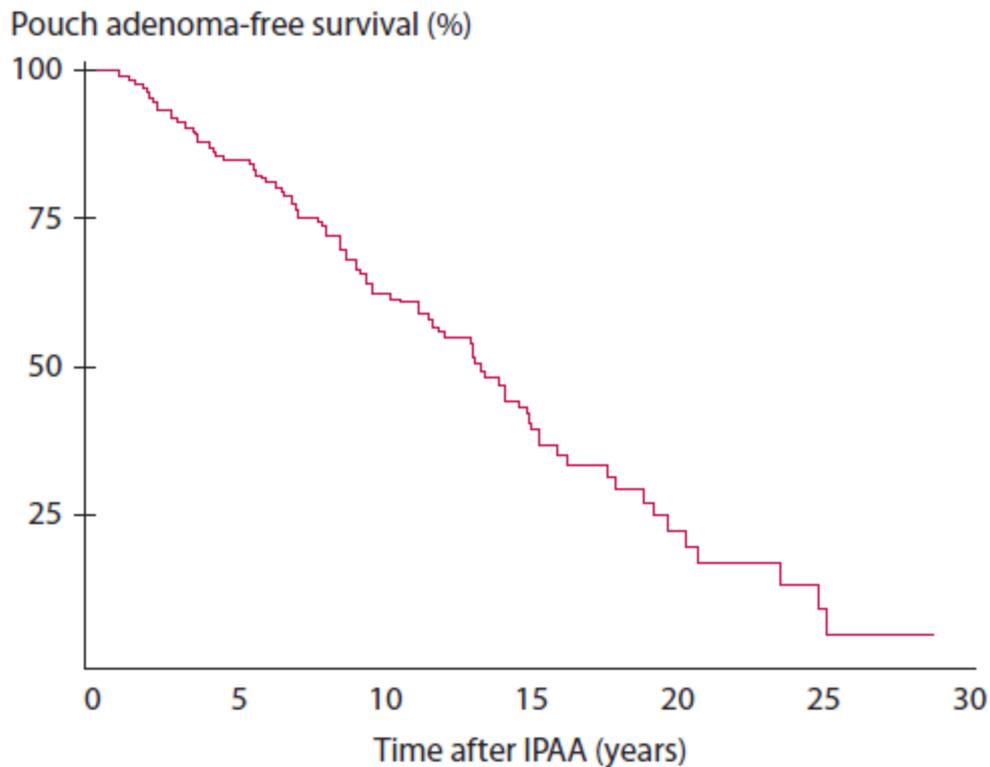


Abb. 8: Pouchadenom-freies Überleben [21]

Eine multivariate Cox-Regressions-Analyse identifizierte männliches Geschlecht, Alter ≤ 18 Jahre bei IAP und das gleichzeitige Vorhandensein von Magenadenomen als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Pouchadenomen. Weder die zugrunde liegende APC-Mutation, noch die Stuhlfrequenz hatten einen Einfluss auf das Auftreten von Pouchadenomen. In wieweit eine Pouch-Adenomatose mit dem Potential zur malignen Entartung tatsächlich ein relevantes Risiko für einen Pouchverlust darstellt, müssen zukünftige Studien zeigen.

8. Fazit und Ausblick

Die Lebenserwartung von FAP-Patienten konnte durch die prophylaktische Entfernung des Kolons und Rektums deutlich verlängert werden. Die heutige Standard-Therapie, die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage, garantiert dabei eine ausreichende Radikalität mit gleichzeitigem Erhalt einer guten Lebensqualität.

Technische Neuerungen, die insbesondere die Anlage der ileopouch-analen Anastomose betreffen, führen zu funktionell besseren Ergebnissen, allerdings bei einem gleichzeitig höheren Risiko für zweizeitige Rektumkarzinome auf dem Boden verbliebener Rektumschleimhaut. Letztere lässt sich endoskopisch gut überwachen, jedoch ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zweiteingriff im Bereich der Anastomose zur Entfernung dieser Schleimhaut erforderlich. Die kurzfristigen Ergebnisse suggerieren keinen relevanten Funktionsverlust, jedoch fehlen prospektiv erhobenen Langzeit-Ergebnisse an größeren Kohorten, die zukünftig Zentrums-übergreifend, z.B. in einem zentralen Register, erhoben werden sollten.

Neben dem Problem persistierender Rektumschleimhaut, wird die Mehrzahl der FAP-Patienten im Laufe ihres Lebens sowohl Duodenal- als auch Pouchadenome mit dem Potential zu maligner Entartung entwickeln.

Operative Eingriffe zur Therapie der Duodenal-Adenomatose sind mit erheblichen perioperativen Risiken verbunden und insbesondere das Auftreten von Komplikationen wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus. Eine Zentrumsanbindung von FAP-Patienten mit einer therapie-pflichtigen Duodenal-Adenomatose erscheint sinnvoll, um für den einzelnen Patienten eine optimale therapeutische Strategie in Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Viszeralchirurgen zu entwickeln.

Vor dem Hintergrund, dass nach 20 Jahren knapp 80% der Patienten Pouchadenome entwickelt haben werden, sollte in Zukunft die Indikation zur Pouchanlage insbesondere bei Patienten mit geringem Rektumbefall kritisch gestellt werden. Vielmehr sollte die Möglichkeit einer initialen subtotalen Kolektomie mit ileorektaler Anastomose und erst sekundären Pouchanlage bei Progress des Rektumbefalls erwogen werden. Gleichzeitig erscheint es sinnvoll bei Patienten mit ileoanalem Pouch und einer entsprechenden Risikokonstellation für die Entwicklung von Pouchadenomen die Option einer Chemoprävention zu evaluieren. Daneben muss für die Diagnostik, Überwachung und Therapie von Pouchadenomen eine Leitlinie entwickelt werden, um auch hier die prophylaktische Therapie anzustreben und einen Pouchverlust möglichst zu vermeiden.

9. Literatur

1. Barton JG, Paden MA, Lane M, Postier RG. Comparison of postoperative outcomes in ulcerative colitis and familial polyposis patients after ileoanal pouch operations. *Am J Surg* 2001;182:616-20
2. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138(1):8–13
3. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJR, Ellis A, Gorman P, Lucibello C, Murda VA, Rider SH, Scambler P, Sheer D, Solomon E, Spurr K. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328:614-6
4. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: preliminary results from the IQOLA project. *Soc Sci Med* 1995;41:1359-66
5. Bülow S. Diagnosis of Familial Adneomatous Polyposis. *World J Surg* 1991;15:41-6
6. Bülow S, Björk J, Christensen IJ et al. DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004;53:381-6
7. Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, van Stolk R, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1170-3
8. Deen KI, Hubscher S, Bain I, Patel R, Keighley MR. Histological assessment of the distal “doughnut” in patients undergoing stapled restorative proctocolectomy with high or low anal transaction. *Br J Surg* 1994; 81:900-903
9. Dozios RR, Kelly KA, Welling DR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: comparison of results in familial adenomatous polyposis and chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 1989:268-73
10. Duijvendijk van P, Slors JF, Taat CW, Oosterveld P, Vasen HF. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis

- compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg.* 1999 Nov;230(5):648-54
11. Duijvendijk van P, Vasen HFA, Bertario L, Bülow S, Kuijpers JHC, Schouten WR, Guillem JG, Taat CW, Slors JFM. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 1999; 3(3): 325-30
 12. Ellert U, Ballach BM. The SF-36 Questionnaire in the Federal Health Survey – Description. *Gesundheitswesen* 1999;61:184-90
 13. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinée S et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995;82:216-22
 14. Eypasch E, Wood-Dauphinée S, Williams JI, Ure B, Neugebauer E, Troidl H. Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI). *Chirurg* 1993;64:264-74
 15. Fazio VW, Yehiel Z, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, Schroeder TK. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222(2):120-7
 16. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Möslein G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut.* 2001 Apr;48(4):515-21
 17. Ganschow P, Pfeiffer U, Hinz U, Leowardi C, Herfarth C, Kadmon M. Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP). *Dis Colon Rectum* 2010;53(10):1381-7
 18. Ganschow P, Warth R, Hinz U, Büchler M, Kadmon M (2013) Early postoperative complications after stapled versus handsewn restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in 148 patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP):a matched pair analysis. *Colorectal Dis* 2014;16(2):116-22

19. Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Leowardi Ch, Büchler MW, Kadmon M. Residual Rectal Mucosa after Stapled versus Handsewn ileal J-Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Familial Adenomatous Polyposis Coli (FAP) – A Critical Issue. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Feb;400(2):213-9
20. Ganschow P, Hackert Th, Biegler M, Contin P, Hinz U, Büchler MW, Kadmon M. Postoperative Outcome and Quality of Life after Surgery for FAP-associated Duodenal Adenomatosis. *Langenbecks Arch Surg* 2017;403(1):93-102
21. Ganschow P, Trauth S, Utz A, Hinz U, Schaible A, Büchler MW, Kadmon M. Risk factors associated with pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2018;61(9):1096-1101
22. Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Kadmon M. Functional outcome after pouch-anal reconstruction with primary and secondary mucosectomy for patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(2):223-9
23. Gecim IE, Wolff BG, Pemberton JH, Devine RM, Dozois RR. Does technique of anastomosis play any role in developing late perianal abscess or fistula? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1241-5
24. Gemlo BT, Belmonte C, Wiltz O, Madoff RD. Functional assessment of ileal pouch-anal anastomotic techniques. *Am J Surg* 1995;169:137142
25. Gozzetti G, Poggioli G, Marchetti F, Laureti S, Grazi GL, Mastroilli M, Selleri S, Stocchi L, Di Simone M. Functional outcome in handsewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 1994;168:325-9
26. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, Sargeant L, Krapcho K, Wolff E, Burt R, Hughes JP, Warrington J, McPherson J, Wasmuth J, Le Paslier D, Abderrahim H, Cohen D, Leppert M, White R. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600
27. Groves CJ, Beveridge IG, Swain DJ, Saunders BP, Talbot IC, Nicholls RJ, Phillips RK. Prevalence and morphology of pouch and ileal

- adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:816-23
28. Heald RJ, Allen DR. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. *Br J Surg* 1986; 73: 571-2
 29. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet.* 1986 Nov;25(3):473-6.
 30. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Autschbach F, Stern J, Lucas M, Herfarth C, Heuschen G. Risk factors for ileoanal J pouch related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002;235:207-16
 31. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and Management of Fecal Incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77-97
 32. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg polyposis register. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:63-75
 33. Kadmon M. Preventive surgery for familial adenomatous polyposis coli. *Chirurg* 2005;76(12):1125-34
 34. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, Remue C, Sempoux C. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer* 2006;5:241–260
 35. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P, McKechnie D, Finniear R, Matrkam A, Groffen J, Boguski MS, Altschul SF, Horii A, Ando H, Miyoshi Y, Miki Y, Nishiho I, Nakamura Y. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science.* 1991 Aug 9;253(5020):661-5.
 36. Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VQ. Comparison of outcomes after handsewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery* 2009;146:723-30
 37. Köninger J, Friess H, Wagner M, Kadmon M, Büchler MW. Die Technik der pankreaserhaltenden Duodenektomie. *Chirurg* 2005;76:273-81

38. Litzendorf ME, Stucchi AF, Wishnie S, Lightner A, Becker JM. Completion mucosectomy for retained rectal mucosa following restorative proctocolectomy with double-stapled ileal pouch–anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2010;14:562–569
39. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, Nicholls RH, Fazio VW, Tekkis PP. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy. A meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006;1:18–26
40. Müller MW, Dahmen R, Königer J, Michalski C W, Hinz U, Hartel M, Kadmon M, Kleeff J, Büchler MW, Friess H Is There an Advantage in Performing a Pancreas-preserving Total Duodenectomy in Duodeal Adenomatosis? *Am J Surg* 2008;195:741-8
41. O’Connell PR, Pemberton JH, Weiland LH, Beart RW Jr, Dozois RR, Wolff BG, Telander RL. Does rectal mucosa regenerate after ileoanal anastomosis? *Dis Colon Rectum* 1987;30:1-5
42. Parc YR, Olschwang S, Dsaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: Prevalence of adenomas in the ileal pouch after reostorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001;233(3):360-4
43. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978;2:85-8
44. Poulsen ML, Bisgaard ML. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Curr Genomics*. 2008 Sep;9(6):420-35
45. Remzi FH, Church JM, Bast J, Lavery IC, Strong SA, Hull TL, Harris GJC, Delaney CP, O’Riordain MG, McGannon EA, Fazio VW. Mucosectomy vs. stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1590-6
46. Reilly WT, Pemberton JH, Wolff BG, Nivatvongs S, Devine RM, Litchy WJ, McIntyre PB. Randomized prospective trial comparing ileal pouch-anal anastomosis performed by excising the anal mucosa to ileal pouch-anal anastomosis performed by preserving the anal mucosa. *Ann Surg* 1997;225: 666-77

47. Roon von AC, Will OC, Man RF, Neale KF, Phillips RK, Nicholls RJ, Clark SK, Tekkis PP. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2011;253(2):314-7
48. Schiessling S, Kihm M, Ganschow P, Kadmon G, Büchler MW, Kadmon M. Desmoid tumour biology in patients with familial adenomatous polyposis coli. *Br J Surg* 2013;200(5):694-703
49. Schulz AC, Bojarski C, Buhr HJ, Kroesen AJ. Occurrence of adenomas in the pouch and small intestine of FAP patients after proctocolectomy with ileoanal pouch construction. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(4):437-41
50. Slors JF, Ponson AE, Taat CW, Bosma A. Risk of residual rectal mucosa after proctocolectomy and ileal pouch-anal reconstruction with the double-stapling technique. Postoperative endoscopic follow-up study. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:207-210
51. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domzio P, Philips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783–785
52. Tajika M, Nakamura T, Nakahara O, Kawai H, Komori K, Hirai T, Kato T, Bhatia V, Baba H, Yamao K. Prevalence of adenomas and carcinomas in the ileal pouch after proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1266-73
53. Temple LK, Bacik J, Savatta SG, Gottesman L, Paty PB, Weiser MR, Guillem JG, Minsky BD, Kalman M, Thaler HT, Schrag D, Wong WD. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1353-65
54. Tekkis PP, Fazio VW, Heriot AG, Manilich E, Strong SA. Risk factors associated with ileal pouch-related fistula following restorative proctocolectomy. *Br J Surgery* 2005;92:1270-6

55. Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2012;55:322-9
56. Utsunomiya J, Iwama T, Inajo J. total colectomy, mucosal proctectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon rectum* 180;23:459-66
57. Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, Aiza G, Castillejo A, Castillejo MI, Navarro M, Seguí N, Vargas G, Guarinos C, Juárez M, Sanjuán X, Iglesias S, Alenda C, Egoavil C, Segura Á, Juan MJ, Rodríguez-Soler M, Brunet J, González S, Jover R, Lázaro C, Capellá G, Pineda M, Soto JL, Blanco I. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet.* 2014;23(13):3506-12
58. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Berstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Moller P, Myrhopf T, Nagengast FM, Arc Y, Philips R, Clark SK, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stomorken A, Tejpar S, Thomas HJW, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-13
59. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83
60. Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1998;41(5):552-6

10. Verzeichnis der dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Originalarbeiten

Ganschow P, Pfeiffer U, Hinz U, Leowardi C, Herfarth C, Kadmon M Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP). Dis Colon Rectum 2010;53(10):1381-7

Ganschow P, Warth R, Hinz U, Büchler M, Kadmon M (2013) Early postoperative complications after stapled versus handsewn restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in 148 patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP):a matched pair analysis. Colorectal Dis 2014;16(2):116-22

Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Leowardi Ch, Büchler MW, Kadmon M Residual Rectal Mucosa after Stapled versus Handsewn ileal J-Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Familial Adenomatous Polyposis Coli (FAP) – A Critical Issue. Langenbecks Arch Surg. 2015 Feb;400(2):213-9

Ganschow P, Hackert Th, Biegler M, Contin P, Hinz U, Büchler MW, Kadmon M. Postoperative Outcome and Quality of Life after Surgery for FAP-associated Duodenal Adenomatosis. Langenbecks Arch Surg 2017;403(1):93-102

Ganschow P, Trauth S, Utz A, Hinz U, Schaible A, Büchler MW, Kadmon M. Risk factors associated with pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2018;61(9):1096-1101

Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Kadmon M. Functional outcome after pouch-anal reconstruction with primary and secondary mucosectomy for patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Langenbecks Arch Surg. 2019;404(2):223-9

11. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg begleitet haben.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Frau Prof. Martina Kadmon, die mich für das Thema des Habilitationsprojekts begeistert hat und mich jederzeit in der Planung und Umsetzung der zugrunde liegenden Projekte unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Jens Werner für seine engagierte Betreuung während der Umsetzung meiner Habilitation hier in München und für seine Unterstützung in meinem klinischen und wissenschaftlichen Werdegang sowohl in Heidelberg als auch in München.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Markus W. Bächler bedanken, der mich sowohl in meiner klinischen als auch wissenschaftlich Entwicklung an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg zu jeder Zeit gefördert hat.

Ganz herzlich möchte ich den Mitarbeitern der FAP-Sprechstunde an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg danken, die mich immer in der Umsetzung von klinischen Projekten unterstützt haben. Ebenso möchte ich allen Doktoranden danken, ohne deren Engagement diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihr Verständnis und fortwährende Unterstützung bedanken. Ohne diesen Rückhalt und ihre Geduld, wäre die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.