

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Retrospektive Analyse der Genese, Klinik und Therapie von
Dünndarmperforationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von Onken, Flurina, geb. Schrade
2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Königsrainer

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

Tag der Disputation: 13.04.2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	VII
II.	Tabellenverzeichnis.....	IX
III.	Abbildungsverzeichnis	XI
1.	Einleitung.....	1
1.1.	Der Dünndarm.....	1
1.2.	Dünndarmperforationen	3
1.2.1.	Iatrogene Genese	5
1.2.2.	Traumatische Genese	7
1.2.3.	Spontane Perforation	9
1.3.	Symptomatik	11
1.4.	Diagnostik	14
1.5.	Therapieverfahren und Prognose	15
1.5.1.	OP.....	17
1.5.2.	Endoskopische Verfahren	18
1.5.3.	Konservative Therapieansätze.....	22
1.6.	Problemstellung und wissenschaftliche Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	22
1.7.	Fragestellung	23
2.	Material und Methoden.....	24
2.1.	Ethik	24
2.2.	Datenbank und Patient/-innenkollektiv	24
2.3.	Wahl der Studienparameter	26
2.4.	Datenerfassung	26
2.5.	Auswertung der Daten.....	27
2.6.	Scores	27
2.6.1.	Body-Mass-Index	27
2.6.2.	Clavien-Dindo-Klassifikation	28

2.6.3.	Pittsburgh-Perforation-Severity-Score (PPSS) von Abbas et al. ⁸⁹	28
2.7.	Literaturrecherche	29
2.8.	Verwendete Computerprogramme	30
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Vorstellung des Patient/-innenkollektivs	32
3.1.1.	Anzahl	32
3.1.2.	Geschlechterverteilung	33
3.1.3.	Alter	33
3.1.4.	Body-Mass-Index	37
3.1.5.	Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme	39
3.1.6.	Lokalisation der DDP	42
3.2.	Krankheitsbezogene Daten	43
3.2.1.	Genese	43
3.2.2.	Symptomatik	47
3.2.3.	Diagnostik	49
3.3.	Therapiebezogene Daten	50
3.3.1.	Überblick	50
3.3.2.	Therapie in Kategorie 1 (iatrogen)	52
3.3.3.	Therapie in Kategorie 2 (traumatisch/akzidentiell)	53
3.3.4.	Therapie in Kategorie 3 (Fremdkörper-bedingt)	53
3.3.5.	Therapie in Kategorie 4 (Divertikel-bedingt)	53
3.3.6.	Therapie in Kategorie 5 (ischämisch bedingt)	53
3.3.7.	Therapie in Kategorie 6 (Tumor-bedingt)	54
3.3.8.	Therapie in Kategorie 7 (entzündliche Genese)	54
3.3.9.	Therapie in Kategorie 8 (kryptogen)	54
3.3.10.	Dauer bis zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung in Kategorie 1b	54
3.4.	Outcome	55
3.4.1.	Krankenhausliegedauer	56

3.4.2.	Komplikationsrate	58
3.4.3.	Mortalität	61
4.	Diskussion	63
4.1.	Diskussion des Patient/-innenkollektivs	63
4.1.1.	Anzahl	63
4.1.2.	Geschlechterverteilung	64
4.1.3.	Alter	64
4.1.4.	Body-Mass-Index	64
4.1.5.	Anteil bestehender DDP zum Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme	65
4.1.6.	Lokalisation der DDP	65
4.2.	Diskussion der krankheitsbezogenen Ergebnisse	65
4.2.1.	Genese	65
4.2.2.	Symptomatik	67
4.2.3.	Diagnostik	67
4.3.	Diskussion der therapiebezogenen Ergebnisse	68
4.3.1.	Art der Therapie	68
4.3.2.	Empfohlenes Therapieverfahren	70
4.3.3.	Dauer bis zur Diagnosestellung	73
4.4.	Diskussion Outcome	74
4.4.1.	Krankenhausliegedauer	75
4.4.2.	Komplikationsrate (CDK)	76
4.4.3.	Sepsis	76
4.4.4.	Kurzdarm	77
4.4.5.	Mortalität	78
4.5.	Limitationen der Arbeit	79
4.6.	Schlussfolgerungen	79
4.7.	Beantwortung der zentralen Fragen	80
4.7.1.	Frage I	80

4.7.2.	Frage II	80
4.7.3.	Frage III.....	81
5.	Zusammenfassung.....	82
5.1.	Hintergrund	82
5.2.	Material und Methoden	82
5.3.	Ergebnisse	82
5.4.	Diskussion	82
6.	Literaturverzeichnis.....	84
7.	Erklärung zum Eigenanteil	94
8.	Veröffentlichungen	95
9.	Danksagung.....	96
10.	Lebenslauf.....	97

I. Abkürzungsverzeichnis

AMI – Akute Mesenterialischämie

ASA – American Society of Anesthesiologists

BMI – Body-Mass-Index

CED – Chronisch entzündliche Darmerkrankung

CRP – C-reaktives Protein

CT – Computertomographie

DDP – Dünndarmperforation

ERCP – endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie

GIP – Gastrointestinale Perforation

GIST – Gastrointestinaler Stromatumor

HIPEC - hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie

HIV – Humanes Immundefizienz-Virus

MC – Morbus Crohn

MPI – Mannheimer Peritonitis Score

MRT – Magnetresonanztomographie

NET – Neuroendokriner Tumor

NISS – New Injury Severity Score

NSAR – Nicht-steroidales Antirheumatikum

OP - Operation

ÖGD - Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

OTSC – Over-the-scope-Clipping

PEJ – perkutane endoskopische Jejunostomie

PIPAC - Pressurized intraperitoneal Aerosol Chemotherapy

PPSS – Pittsburgh-Perforation-Severity-Score

SLE – Systemischer Lupus Erythematoses

SR – Segmentresektion

UKT – Universitätsklinikum Tübingen

ÜN – Übernähung

WHO – World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

ZEE – Zentrale Endoskopie Einheit

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen von Dünndarmperforationen entsprechend ihrer Häufigkeit	4
Tabelle 2: Häufige Ursachen eines akuten Abdomens ^{68,70,71} :	13
Tabelle 3: Mögliche Symptome von Dünndarmperforationen mit Häufigkeitsverteilung ⁷²	14
Tabelle 4: Wahl der Studienparameter	26
Tabelle 5: Überblick über die Clavien-Dindo-Klassifikation	28
Tabelle 6: Erhobene Variablen und zugeordnete Punktezahl des PPSS von Abbas et al. ⁸⁹	29
Tabelle 7: Übersicht der Literaturrecherche	29
Tabelle 8: Bezeichnungen der Genese-Kategorien	32
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Dünndarmperforationen nach Jahren, aus ³	33
Tabelle 10: Geschlechterverteilung	33
Tabelle 11: Altersverteilung	34
Tabelle 12: Altersdurchschnitt geordnet nach Genese	35
Tabelle 13: Zusammenfassung des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben	36
Tabelle 14: Übersicht über Einteilung des Body-Mass-Index	38
Tabelle 15: Überblick über Body-Mass-Index	38
Tabelle 16: Art der Krankenhaus-Aufnahme	39
Tabelle 17: Anteil Perforationen bei Krankenhaus-Aufnahme	40
Tabelle 18: Anzahl abdomineller Vor-Operationen	42
Tabelle 19: Übersicht über die DDP-auslösende Prozeduren	45
Tabelle 20: Übersicht über DDP-verursachende Tumoren	46
Tabelle 21: Übersicht Mehrfachantwortentest Symptomatik	48
Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung Symptome	48
Tabelle 23: Symptomatik in den einzelnen Genese-Kategorien	49
Tabelle 24: Übersicht Mehrfachantwortentest Diagnostik	49
Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung Diagnostik	50
Tabelle 26: Art der Therapie	51
Tabelle 27: Therapiearten nach Genese-Kategorien	52
Tabelle 28: Dauer bis zur Diagnosestellung in Kategorie 1b	55
Tabelle 29: Liegedauer in Tagen Gesamtkohorte	56
Tabelle 30: Liegedauer in Kategorie 1b	57
Tabelle 31: Liegedauer in den anderen Kategorien (außer 1b)	57
Tabelle 32: Mann-Whitney-U-Test Liegedauer in Subgruppen	57
Tabelle 33: Clavien-Dindo-Klassifikation unterteilt nach Art der Genese	60

Tabelle 34: Mann-Whitney-U-Test Septischer Schock	60
Tabelle 35: Genese-Kategorien und Altersdurchschnitt der verstorbenen Patient-/innen	62

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abschnitte des Dünndarms.	3
Abbildung 2: Duodenale Hemoclips.	20
Abbildung 3: OTSC Kappe Duodenum.	20
Abbildung 4: OTSC im Duodenum.	20
Abbildung 5: Schema endoskopische Unterdrucktherapie.	21
Abbildung 6: Unterdruck-Sonden.	22
Abbildung 7: Übersicht über Auswahl der Fälle	25
Abbildung 8: Schema des Screening-Prozess und der Artikelselektion	30
Abbildung 9: Altersverteilung nach Geschlecht	34
Abbildung 10: Kruskal-Wallis-Test Altersdurchschnitt in einzelnen Genese-Kategorien	36
Abbildung 11: Paarweiser Vergleich des Altersdurchschnitts der Genese-Kategorien	37
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Body-Mass-Index-Kategorien	39
Abbildung 13: Bestehende Perforationen bei Krankenhaus-Aufnahme	41
Abbildung 14: Anzahl abdomineller Vor-Operationen	42
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der perforierten Darmabschnitte	43
Abbildung 16: Verteilung nach Art der Genese	44
Abbildung 17: Dauer bis zur Diagnosestellung der Dünndarmperforation in Kategorie 1b	55
Abbildung 18: Boxplots für unterschiedliche Liegedauer der Subgruppen	58
Abbildung 19: Aufteilung in Clavien-Dindo-Klassen	59
Abbildung 20: Überlebenszeit-Kurve der verstorbenen Patient-/innen	62
Abbildung 21: Algorithmus zur Wahl des Therapieverfahrens	72

1. Einleitung

1.1. Der Dünndarm

Der Dünndarm bildet mit ungefähr 5-6m den längsten Teil des Verdauungsapparates im menschlichen Körper und befindet sich zwischen dem Magenausgang und dem Dickdarm ¹.

Der Dünndarm ist in drei Segmente unterteilt: Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum (Leerdarm) und Ileum (Krummdarm) (vgl. Abbildung 1). An den Magen schließt sich der erste Abschnitt, das Duodenum an. Es ist ungefähr 25-30 cm lang und ist überwiegend retroperitoneal gelegen. In diesem Abschnitt münden die Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse und Leber, die dem Duodenum die Pankreas- und Gallenflüssigkeit für den Verdauungsvorgang zuführen. Diese Sekrete neutralisieren den sauren Nahrungsbrei aus dem Magen und schaffen ein pH-Milieu, in dem die spezifischen Enzyme des Dünndarms mit der Spaltung des Nahrungsbreis beginnen können. An der Plica duodenojejunalis oder auch der sogenannten Treitzschen Flexur, einer Umschlagfalte, die sich im linken Oberbauch befindet, beginnt das Jejunum. Dieser Dünndarmabschnitt geht ohne eine klare Begrenzung in das Ileum, den letzten Dünndarmanteil, über. Jejunum und Ileum haben zusammen eine Länge von ca. 3-5m und liegen intraperitoneal ¹. Das Ileum wiederum endet an der Valva ileocecalis bzw. der Bauhinschen Klappe, die sich im rechten Unterbauch befindet und den Übergang vom Dünn- zum Dickdarm darstellt. Der intraperitoneale Teil des Dünndarms ist am Mesenterialstiel aufgehängt, hierbei handelt es sich um eine Gewebestruktur, die Nerven und Blutgefäße enthält. Über die mesenterialen Gefäße erfolgt die Blutversorgung des Dünndarms und Transport der resorbierten Nährstoffe über Lymphe und venöse Blutgefäße. Das baum-artige Mesenterium ermöglicht dem Dünndarm die notwendige Bewegungsfreiheit für die Peristaltik ist. Innerviert wird der Dünndarm sowohl über parasymphatische, als auch über sympathische Nervenäste und über das autonome enterische Nervensystem. Die arterielle Versorgung wird größtenteils über Äste der Arteria mesenterica superior gewährleistet.

Die Hauptaufgabe des Dünndarms ist die Verdauung des Nahrungsbreis und die Resorption von Nährstoffen und Wasser. Zu den Nährstoffen zählen Kohlenhydrate, Proteine, Fette, Vitamine und Mineralstoffe. Die Nahrung wird im Dünndarm mechanisch und biochemisch zerkleinert. Für den Transport des Nahrungsbreis ist der gesamte Magendarmtrakt in der Lage

Einleitung

peristaltische Wellen zu erzeugen. Über Muskeln innerhalb der Organwand, die über das vegetative Nervensystem gesteuert werden, erfolgen wellenartige Kontraktionen. Der Darm besitzt darüber hinaus ein eigenes Nervensystem, das enterische Nervensystem. Es agiert autonom und durchzieht als komplexes Nervenzellgeflecht die Darmwand. Neben der Darmmotilität beeinflusst es auch die Durchblutung des Darms über die Weite der Blutgefäße sowie die Iontentransporter, die für Resorption von Flüssigkeit und Nährstoffen sowie für die Ausschüttung von Sekreten verantwortlich sind ². Zur biochemischen Spaltung beinhaltet der Dünndarm unterschiedliche Enzyme, die Kohlenhydrate, Fette und Eiweißketten in resorbierbare kleinere Moleküle aufspalten können. Aufgenommen werden diese Moleküle über ca. 4 Millionen Zotten, die den Dünndarm auskleiden ³. Jeder Enterozyt besitzt ungefähr 3000 Mikrovilli ⁴, die jeweils eine große Anzahl an spezifischen Iontentransportern und Enzymen enthalten. Über die Enterozyten nimmt der Dünndarm die Nährstoffe und täglich etwa 7-9 Liter Wasser direkt über die Transporter oder durch Mechanismen wie Osmose und Diffusion auf ^{5,6}. In den letzten Jahren ist zunehmend auch das Mikrobiom des Darms und seine Wechselwirkungen in Bezug auf Verdauung, Immunsystem und Gesundheit in den Fokus der Wissenschaft gerückt ⁷⁻¹⁰. So sind zum Beispiel einzelne Mikroorganismen an der Zersetzung von Molekülen beeinflusst oder stellen dem Menschen essenzielle Vitamine zur Verfügung. Darüber hinaus ist der Dünndarm ein hormonell-aktives und immunkompetentes Organ ¹¹.

Einleitung

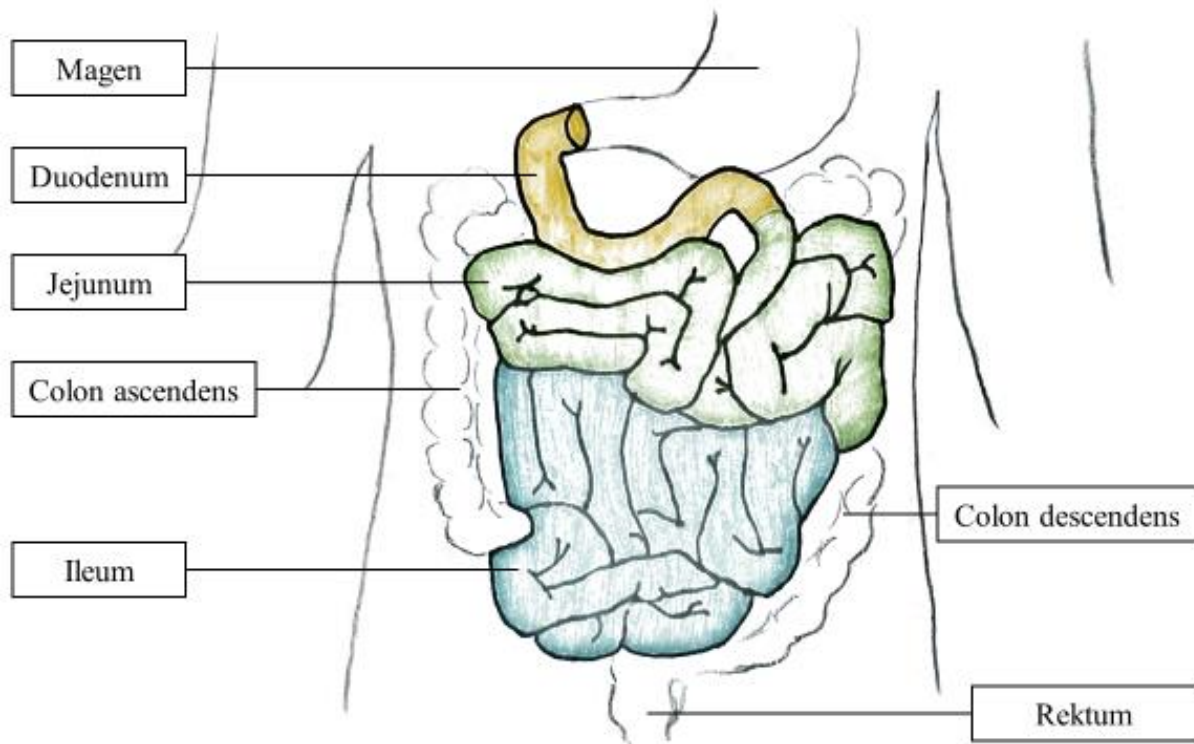


Abbildung 1: Abschnitte des Dünndarms. *Eigene Abbildung*

1.2. Dünndarmperforationen

Dünndarmperforationen (DDP) stellen ein seltenes, aber potentiell lebensbedrohliches und daher wichtiges Krankheitsbild dar. Sie können durch unterschiedlichste Vorgänge verursacht sein. Definiert ist die DDP als Verlust der Integrität aller Wandschichten des Dünndarms mit konsekutivem Austritt von Darminhalt³. Die austretenden Verdauungssekrete führen zu einer primären, chemischen Entzündungsreaktion und bei sekundärer Keimbeseidlung kann sich eine bakterielle Peritonitis entwickeln¹².

DDP sind im Vergleich zu Ösophagus-, Magen und Dickdarm-Perforationen eine seltene Diagnose¹³. Hohe DDP, also Perforationen im Duodenum oder proximalen Jejunum können aufgrund des anfallenden Volumens der intestinalen Sekrete schwierig zu versorgen sein^{3,14}.

Die Genese der Perforationen des Dünndarms ist vielfältig und reicht von iatrogenen Verletzungen über traumatische Ereignisse, infektiöse Geschehen, perforierten Divertikeln oder Ulcera bis hin zu fremdkörperbedingten Läsionen. Eine Übersicht ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Einleitung

Tabelle 1: Ursachen von Dünndarmperforationen entsprechend ihrer Häufigkeit, angelehnt an Tabelle 1 aus ³, ergänzt nach ¹⁵

Genese der DDP	Mögliche direkte Pathologien
Iatrogen	Vorangegangene abdominelle Operationen, endoskopische Eingriffe (ERCP, duodenale FTRD, ESD, EMR), Radiofrequenzablation, Aszites-Punktion, Suprapubische Katheter-Anlage, Anastomosen-Insuffizienzen
Traumatisch	Unfallgeschehen mit abdomineller Beteiligung, Dezelerationstrauma, Schussverletzung, Pfählungsverletzung
Fremdkörper-bedingt	Fremdkörper-Ingestition, Phytobezoar
Entzündlich-bedingt	Ulcerationen (oft Helicobacter pylorii-assoziiert), sekundäre Peritonitis, CED, insbesondere Morbus Crohn Infektiös: Typhus, Tuberkulose, Ascariasis, Amöbiasis, HIV- und Clostridien-Infektionen
Ischämisch	Arteriosklerose, Plaques, flotierende Thromben, Gangrän, Ileus, Darminvagination beim Kind, Mesenterialischämie
Divertikel-bedingt	Alle Darmabschnitte können betroffen sein; Duodenum zumeist juxtapapilläre Position, Meckel-Divertikel
Maligne	Adenokarzinom, NET, GIST, Lymphom
Autoimmunerkrankung/ Vaskulopathie	Churg-Strauss-Syndrom, SLE, Zöliakie, Sarkoidose, Wegener-Granulomatose
Medikamentös-toxisch	NSAID, Chemotherapie, Tyrosinkinasehemmer, Interleukin 2

„DDP“: Dünndarmperforation, „ERCP“: endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie, „FTRD“: Full Thickness Resection Device, „ESD“: Endoskopische Submukosadisektion, „EMR“: Endoskopische Mukosaresektion, „CED“: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, HIV“: Human Immunodeficiency Virus, „NET“: Neuroendokriner Tumor, „GIST“: Gastrointestinaletumo, „SLE“: Systemischer Lupus erythematodes, „NSAID“: Nonsteroidal antiinflammatory drugs

Zur Systematisierung von DDP können folgende Aspekte genutzt werden: Die Differenzierung der Genese und die Differenzierung zwischen gedeckter und freier Perforation. Gedeckte Perforationen sind Vollwanddefekte der Hohlorganwand, die durch ein anderes, dem Defekt anliegendes Organ oder eine Struktur abgedeckt werden. Somit haben sie (vorerst) keinen Kontakt zur Bauchhöhle. Ist die gedeckte Perforation stabil, führt sie meist zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Bei duodenalen Perforationen im retroperitonealen Bereich, handelt es sich häufig um gedeckte Perforationen. Sie präsentieren sich durch diffuse Schmerzen im Flankenbereich oder Nierenlagerklopfschmerz. Freie Perforationen dagegen sind Wandverletzungen, die eine Verbindung zwischen Hohlorgan (hier Dünndarm) und Bauchhöhle darstellen. Sie führen unerkannt in der Regel zu einem peritonitischen Krankheitsbild.

Einleitung

Anhand der hier vorgestellten Systematisierung werden die unterschiedlichen Formen der DDP genauer vorgestellt.

1.2.1. Iatrogene Genese

Ein häufiger Grund für DDP ist die iatrogene, also durch medizinische Maßnahmen verursachte, Genese ¹⁶. Unterschiedliche Eingriffe und Prozeduren, die zu einer Dünndarmverletzung führen können, werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

1.2.1.1. OP

Operationen im Bauchraum stellen ein Risiko für Darmverletzungen dar. Abdominelle Operationen werden grundsätzlich unterteilt in Prozeduren mittels Laparotomie und Laparoskopie. Bei den Eingriffen mittels Laparotomie wird die Bauchhöhle durch einen Schnitt eröffnet. Die Operateur/-innen sehen das Operationsfeld und die Bauchorgane dabei unmittelbar vor sich. Bei minimalinvasiven Verfahren sind die Schnitte als Zugangswege in den Bauchraum möglichst klein. Dies bietet den Vorteil, dass sich die Patient/-innen postoperativ in der Regel schneller erholen und weniger Beschwerden haben als nach laparotomischen Operationen ¹⁷. Für die Operateur/-innen bringen minimalinvasive Verfahren spezielle Herausforderungen mit sich. Sie benötigen für die Operation besondere Instrumente, da sie nur noch mit Hilfe der Trokare, den Einführstäben, im Operationsfeld tätig sein können. Mittels einer eingeführten Kamera sehen die Operateure/-innen die Bauchhöhle über einem Monitor. Dreidimensionale Wahrnehmung und die Möglichkeit der Palpation entfallen weitestgehend.

Darmschlingen können bei den genannten Operationsverfahren durch spitze Instrumente oder Hitzeeinwirkung verletzt werden ¹⁸. Ein besonderes Risiko stellen hierbei eine schlechte Sicht auf das Operationsfeld, Unerfahrenheit des/der Operateur/-in, anatomische Varianten sowie Verwachsungen dar ¹⁹⁻²¹. Das Lösen von Briden mit Instrumenten sowie das Einführen der Trokare kann Perforationen verursachen ²².

Zwei relevante postoperative Komplikationen stellen die Anastomosen-Insuffizienz und Fisteln dar, die allerdings in dieser Arbeit nicht näher behandelt werden. Anastomosen sind chirurgisch neu geschaffene Verbindungen von Hohlorganen. Sie können beispielsweise an Blutgefäßen, Harnleitern und im Gastrointestinaltrakt angelegt werden. Im Bereich des Dünndarms werden sie nach Resektionen von Darmteilen oder Entfernungen von Magen- oder Bauchspeicheldrüsengewebe gebildet. Da es sich bei Anastomosen-Insuffizienzen um undichte

Einleitung

Nähte und nicht neu entstandene Perforationen der Darmwand handelt, werden sie in dieser Arbeit nicht näher betrachtet.

Auch Fisteln können von Öffnungen in der Dünndarmwand ausgehen. Fisteln sind Neuverbindungen zwischen zwei Hohlorganen (innere Fistel) oder einem Organ mit der Haut (äußere Fistel). Sie können entweder angeboren oder erworben sein, wobei Letzteres wesentlich häufiger ist. Von den Dünndarmfisteln sind 75-85% iatrogen verursacht²³. Andere Ursachen von Dünndarmfisteln können Entzündungen (Morbus Crohn) oder eine Strahlenenteritis sein. Da auch Fisteln keine klassischen Perforationen mit in die Bauchhöhle austretendem Verdauungsekret darstellen, werden sie in dieser Arbeit nicht tiefergehend behandelt.

1.2.1.2. Endoskopie

Eine Vielzahl von endoskopischen Interventionen ist in den letzten Jahren durch technische Entwicklungen ermöglicht worden. Durch die neuen Techniken und Verfahren ergibt sich ein neues Risikoprofil in Folge der Interventionen. Entsprechend den neuen Resektions- und Interventionsmöglichkeiten nehmen weltweit die Raten an iatrogen verursachten Perforationen durch endoskopische Eingriffe zu²⁴⁻²⁶. Bei Endoskopien kann zwischen diagnostischer und therapeutischer Untersuchung unterschieden werden. Besonders bei therapeutischen Prozeduren ist das Risiko einer Darmverletzung erhöht²⁶⁻²⁸. Im Bereich des Dünndarms ist die Endoskopie limitiert. Bei der ÖGD (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie) wird das Duodenum bis zur Flexura duodeno-jejunalis eingesehen, bei der Ileo-Koloskopie wird das Endoskop von analwärts über die Ileocoecal-Klappe in das terminale Ileum vorgeschoben. Um den Dünndarm in seiner gesamten Länge untersuchen zu können, gibt es spezielle Untersuchungsmethoden. Dazu gehört die Kapselendoskopie, bei der eine kleine Kapsel geschluckt wird und mittels integrierter Lichtquelle und Kamera Bilder des gesamten Gastrointestinaltraktes machen kann. Das Perforationsrisiko bei der Kapselendoskopie ist vernachlässigbar²⁹. Die Ballon-Enteroskopie ermöglicht eine endoskopische Beurteilung des mittleren Gastrointestinaltraktes von Treitz bis zum terminalen Ileum. Durch abwechselndes Aufblasen und Ablassen von einem oder zwei Ballonen auf dem Endoskop, kann dieses durch Vorschub- und Rückzugsmanöver tiefer in den Dünndarm vorgeschoben werden.

Als Risikofaktoren für DDP nach einer endoskopischen Untersuchung gelten:

- Polypektomie^{24,25,27,30,31}
- Abtragen von gut- oder bösartigen Tumoren²⁷
- Vorhandensein von Engstellen bzw. Dilatation der Stenosen^{24,32}

Einleitung

- Entzündliche Veränderungen (zB. durch Morbus Crohn ^{24,32,33})
- Höheres Lebensalter ³¹
- Unerfahrenheit des/der Untersucher/-in ³¹
- Anatomische Veränderungen angeboren oder erworben Post-OP ²⁴
- Sondenlegung ¹⁵
- Mukosa- oder Submukosaresektion ²⁸

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) stellt eine spezielle endoskopisch-radiologische Untersuchung dar, bei der die Gallen- und/oder Pankreasgänge dargestellt und untersucht werden können. Dafür wird die Papilla duodeni major endoskopisch aufgesucht und über diese retrograd eine Sonde eingeführt, über die wiederum Kontrastmittel in die Gallen- oder Pankreasgänge appliziert werden kann. Eine ERCP geht mit einem höheren Risiko für eine duodenale Perforation als eine ÖGD einher ³⁴⁻³⁸. Bei bis zu 1,3% aller ERCPs kommt es zur Perforation, die eine Mortalitätsrate von bis zu 16-18% aufweisen ³⁸.

1.2.1.3. Sonstige Prozeduren

Auch bei therapeutischen oder diagnostischen Prozeduren über die Bauchdecke kann der Darm verletzt werden. So können zum Beispiel bei Aszitespunktionen, Blasenpunktionen oder Katheteranlagen trotz sonografischer Kontrolle Darmschlingen verletzt werden ^{15,39}. Bei der Aszitespunktion liegt das Perforationsrisiko bei ca. 0,4% ^{26,40,41}. Dabei kann die Verletzung oder Perforation bei Aspiration von Darmsekret oder unter sonografischer Sicht direkt auffallen oder erst später detektiert werden.

1.2.2. Traumatische Genese

Unfälle, Gewalteinwirkung oder andere Traumata können zu einer DDP oder zu Verletzungen der gastrointestinalen Organe führen. Unterschieden werden stumpfe Traumata und penetrierende Verletzungen ⁴², wobei letztere nochmal unterteilt werden können in Penetrationen von außen oder von innen. Dünndarmschlingen können durchspießt oder durch Quetschung, Zerreißung oder Ruptur der Darmwand verletzt werden. Da das Mesenterium fest am Peritoneum fixiert ist und der Darm einen großen Bewegungsfreiraum hat, können bei Einwirkung großer Scherkräfte Darm und Mesenterium einreißen ^{43,44}.

Einleitung

1.2.2.1. Stumpfes Abdominaltrauma

Zur stumpfen Gewalteinwirkung gehören nach Häring et al.: „*Verkehrsunfälle, Verschüttungen, Sturz aus großer Höhe, Kompression durch Aufprall schwerer Lasten, Huftritt, Sport- und Spielunfälle bei Kindern.*“⁴²

Die Genese von stumpfen Bauchtraumen ist in bis zu 70-85% durch Verkehrsunfälle bedingt^{45,46}. Dünndarmverletzungen stellen nach Leber- und Milzverletzungen die häufigsten Indikationen einer Behandlung nach Traumata dar⁴². Oftmals kommen Verletzungen von intraabdominellen Organen im Rahmen eines Polytraumas vor. Von einem Polytrauma wird gesprochen, wenn mehr als ein Organsystem betroffen und der/die Patient/-in lebensbedrohlich verletzt ist.

Durrant et al. teilen diese Verletzungen in 3 Muster ein⁴⁷:

- 1) Stoß auf Lenkrad oder Anschnallgurt
- 2) Scherkräfte durch tangentielle Krafteinwirkung, schnelle Krafteinwirkung und unterschiedliche Auswirkungen auf fixierte und bewegliche Darmanteile
- 3) Ruptur: Wandeinriss auf Grund von erhöhtem Druck im Inneren der Darmschlinge/Kapsel

1.2.2.2. Penetrierende Verletzung

Penetrierende Wandverletzungen des Dünndarms können von außen oder von innen erfolgen. Zur penetrierenden Perforationen von außen kann es durch Schuss-, Stich- und Pfählungsverletzungen kommen⁴². In Deutschland sind Gewaltdelikte im Vergleich zu anderen Ländern nicht sehr häufig. Stumpfe Abdominaltraumata sind in Europa 8 mal häufiger als penetrierende⁴⁸. Allerdings stellen Dünndarmverletzungen insgesamt die häufigste intraabdominelle Verletzung nach Schuss- oder Stichdelikten dar und sind daher nicht zu vernachlässigen⁴⁹.

Der Grund für DDP von innen sind meist verschluckte Fremdkörper. Aber auch Fremdkörper wie Sondenteile können sich lösen und die Dünndarmwand durchwandern. Akzidentielle Fremdkörper-Ingestion ist vor allem im Kleinkindesalter zwischen ca. 6 Monaten und 6 Jahren ein häufiges Phänomen^{26,50,51}. Im Erwachsenenalter geschieht dies seltener, kommt aber immer wieder vor. Vor allem im Essen enthaltene Fremdkörper können aus Versehen mit verschluckt werden. Dabei bilden Fischgräten das häufigste Vorkommnis, gefolgt von Knochen und

Einleitung

Zahnprothesen, Zahnstochern und Obstkernen^{15,52}. Höheres Lebensalter, veränderte Anatomie im Pharynx, geistige Retardierung, Inhaftierung oder psychische Erkrankungen stellen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Fremdkörper-Ingestionen dar⁵³. Verschluckte Fremdkörper können bei der Passage des Magen-Darm-Traktes die gastrointestinalen Organe verletzen. In 80-90% der Fälle passiert der Fremdkörper den Gastrointestinaltrakt problemlos⁵⁰. Hat der Gegenstand die Bauhinsche Klappe überwunden, wird er meist problemlos ausgeschieden. Kommt es zu Verletzungen sind meist Ösophagus, Pharynx und Magen betroffen⁵³. Empfohlen wird daher erst einmal ein konservativ-abwartender Therapieversuch. Handelt es sich um einen gefährlichen Gegenstand (Magnet, Batterie, spitzer Fremdkörper) empfiehlt sich das Entfernen des Ingestats. Bei Komplikationen wie Okklusion des Ösophagus, Mediastinitis oder Peritonitis empfiehlt sich die Therapie mittels Endoskopie (in ca. 10-20% der Fälle notwendig) oder wenn nötig Operation (in ca. 1% der Fälle notwendig)^{26,50-52}.

1.2.3. Spontane Perforation

Spontane DDP entstehen ohne Krafteinwirkung von außen⁵⁴. Sie können durch unterschiedliche Vorgänge entstehen wie zum Beispiel durch Entzündungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Divertikel, Ulzerationen, Ischämien oder Tumoren. Manchmal bleiben die Gründe für die DDP auch ungeklärt, was als kryptogen bezeichnet wird.

Alle Untergruppen haben eine Arrosion der Darmwand gemein, die sich vor dem Perforationsereignis entweder chronisch oder akut entwickelt haben kann.

1.2.3.1. Divertikel-assoziierte Genese

Divertikel oder Pseudodivertikel sind sackförmige Ausstülpungen der Darmwand oder der Schleimhaut an Durchtrittsstellen von Blutgefäßen^{55,56}. Sie können im Dün- und im Dickdarm vorkommen, wobei Dünndarmdivertikel wesentlich seltener sind^{56,57}. Sind Divertikel im Darm vorhanden spricht man von einer Divertikulose, entzündet sich ein oder mehrere Divertikel spricht man von einer Divertikulitis. In Autopsien zeigen sich bei 0,3-4,5% der Menschen Divertikel im Dünndarm^{55,56}. Eine Divertikulose kann lange symptomlos bleiben⁵⁷. Eine Therapie ist erst indiziert, wenn Komplikationen wie eine Divertikulitis, Blutungen oder eine Perforation auftreten. 80% der DDP durch Divertikel sind durch Entzündungen der Divertikel verursacht⁵⁵.

Eine Sonderform stellt das Meckel-Divertikel dar. Es ist bei ca. 2-4% aller Menschen vorhanden und eine Aussackung im Jejunum oder Ileum⁵⁸. Wenn es vorhanden ist, lässt es sich

Einleitung

meist 30-90 cm proximal der Ileozökalklappe finden. Bei einem Großteil der Betroffenen macht es lebenslang keine Beschwerden, es kann aber, wie bei anderen Divertikeln auch, zu einer Divertikulitis, Blutung oder Perforation führen. Bei ca. 16% der Betroffenen wird das Meckel-Divertikel durch Entzündungen symptomatisch ¹⁵.

1.2.3.2. Ischämische Genese

Im Falle einer Darmischämie, ist der entsprechende Darmabschnitt nicht ausreichend mit Blut, Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Ein Grund kann zum Beispiel eine Mesenterial-Arterien-Embolie oder eine eingeklemmte Hernie sein ^{15,55}. Der Darm toleriert ungefähr eine Ischämiezeit von 6 Stunden. Ist der entsprechende Abschnitt länger nicht adäquat mit arteriellem Blut perfundiert, stirbt das Gewebe ab und nekrotisiert. Dadurch kann es zur (Dünn-) Darmperforation kommen. Diese stellt eine Komplikation der Mesenterial-Ischämie oder inkarzierten Hernie dar.

Trügerisch an Darmischämien ist das schmerzfreie Intervall nach 2-3 Stunden. Es kommt zustande, weil die intramuralen Schmerzrezeptoren nach dieser Zeit bereits absterben ^{59,60}. Im weiteren Verlauf wird die Schleimhautbarriere weiter geschädigt, während es den Betroffenen zunächst wieder besser zu gehen scheint. In der Zwischenzeit können Bakterien in die Bauchhöhle einwandern und Entzündungsmediatoren werden freigesetzt. Es kann zur Perforation, Peritonitis oder Sepsis bis hin zum Multiorganversagen kommen ⁶⁰. Wird eine Darmischämie nicht innerhalb von 6-12 Stunden diagnostiziert, liegt die Letalität bei über 50% ^{59,60}.

1.2.3.3. Tumoröse Genese

Tumoren im Dünndarm sind im Vergleich zu anderen Tumoren im Gastrointestinaltrakt selten. Sie machen etwa 2% dieser Diagnosen aus. Am häufigsten tritt das Adenokarzinom auf, gefolgt von neuroendokrinen Tumoren (NET), gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und Lymphomen. Auch Metastasen anderer Primärtumoren können sich im Dünndarm ansiedeln. Die Diagnosestellung erfolgt wegen des oft langen asymptomatischen Verlaufs häufig erst im fortgeschrittenen Tumorstadium. Therapie und Überlebenszeit sind je nach Diagnosezeitpunkt und Tumorentität sehr unterschiedlich und reichen von wenigen Monaten bis zu vielen Jahren ⁶¹.

Einleitung

Durch tumorösen Umbau der Darmwand wird diese anfälliger für Perforationen. In unterschiedlichen Studien zeigte sich, dass 9-20% der in den Studien untersuchten Patient/-innen die Erstdiagnose durch Auftreten einer Perforation gestellt wurde ⁶²⁻⁶⁴.

1.2.3.4. Entzündliche/infektiöse/autoimmune Genese

Entzündungen oder Infektionen können die Darmwand schädigen und so zu einer Perforation führen. Die häufigsten Gründe für diese Art der Perforationsgenese stellen Ulzerationen dar. Auch Appendizitiden oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn (MC) können eine Perforation verursachen ²⁶. Es wird angenommen, dass etwa 1-3% der MC-Patient/-innen im Laufe ihrer Krankengeschichte eine freie Darmperforation erleiden ²⁶. In Ländern mit schlechteren Hygienebedingungen können häufiger auch Krankheiten wie Typhus, Tuberkulose, HIV, oder Wurmerkrankungen für DDP verantwortlich sein ⁶⁵. In Deutschland spielen diese Ursachen kaum eine Rolle mehr ¹⁵.

Ulcera sind gutartige Geschwüre, die vor allem in der Magenwand oder in der Schleimhaut von Duodenum oder Jejunum vorkommen. Sie können unterschiedliche Ursachen haben. Der häufigste Grund für Ulcera ist eine Schleimhautbesiedelung mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*, das zu einer verstärkten Sekretion von Magensäure und damit zu einer Schädigung der Schleimhaut von Magen und Dünndarm führt. Auch psychosomatische Faktoren wie Stress oder die Einnahme von Nichtsteroidalen Antirheumatika, also Schmerzmitteln wie zum Beispiel Ibuprofen, kann das Risiko für Duodenalulzerationen erhöhen ⁶⁶. Besonders in Kombination mit Glucokortikosteroiden erhöht sich das Risiko bei regelmäßiger Einnahme von Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) erheblich ⁶⁷. Normalerweise bildet die Magenschleimhaut eine Schutzbarriere gegen die aggressive, salzsäurehaltige Magensäure. Im Duodenum wird der saure Verdauungsbrei danach durch Sekrete aus Drüsen in der Darmschleimhaut, Pankreas- und Gallenflüssigkeiten neutralisiert. Liegt zu viel Säure vor, genügen diese Mechanismen nicht und die Organwand wird durch die Säure angegriffen. Es entsteht ein Ulcus. Wird das nicht rechtzeitig, adäquat und ausreichend lange therapiert, kann es an dieser vorgeschädigten Stelle zur Perforation kommen.

1.3. Symptomatik

Das Hauptsymptom der DDP ist der Bauchschmerz. Die Ausprägung der abdominalen Schmerzen, die zeitliche Entwicklung der Beschwerden und die weiteren Begleitsymptome sind variabel und abhängig von der Lokalisation der DDP.

Einleitung

DDP präsentieren sich klinisch häufig als akutes Abdomen ²⁶. Dieser in der Medizin feststehende Begriff steht für eine Arbeitsdiagnose, die neben dem starken abdominellen Schmerz Abwehrspannung, gastrointestinale Symptome und einen schlechten Allgemeinzustand des/der Patient/-in beinhaltet ⁶⁸. Dem akuten Abdomen können unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Allen gemein ist die Notwendigkeit der schnellen Diagnosefindung und Therapieeinleitung, da viele der ursächlichen Erkrankungen potenziell lebensbedrohlich sind ⁶⁹. Oftmals ist ein chirurgischer Eingriff notwendig, in ca. 25.-30% der Fälle als sofortige Notfalloperation ⁶⁸.

Einleitung

Tabelle 2: Häufige Ursachen eines akuten Abdomens ^{68,70,71}:

Häufige Ursachen eines akuten Abdomens	Beispiel
Akute entzündliche Prozesse	Appendizitis Divertikulitis Cholezystitis Cholezystolithiasis Pankreatitis
Hohlorganperforation	Postoperativ oder -interventionell Ulkusperforationen
Darmverschluss	Mechanischer Ileus, zum Beispiel durch Verwachsungen oder Stenosen durch Tumor oder Entzündung (Morbus Crohn) Invagination inkarzerierte Hernie
Durchblutungsstörungen	Mesenterialinfarkt Milzinfarkt
Traumata	Kapselriss von Leber oder Milz Gefäßverletzung mit Blutung
Intraabdominelle Blutungen	Ruptur eines Bauchaortenaneurysmas
Infektionen	Abszesse akute Gastroenteritiden
Gynäkologische Erkrankungen	Extrauterin gravidität rupturierte Ovarialzysten Ovarialtorsion Adnexitis
Urologische Erkrankungen	Nieren- oder Uretersteine Harnverhalt
Extraabdominelle Ursachen	Kardiale Ursache (z.B. akutes Koronarsyndrom, Myokarditis) muskuloskelettale Ursache (z.B. Wirbelkörperfraktur) thorakale Ursache (z.B. Pneumonie, Lungenarterienembolie), Aortendissektion etc.

Die Differenzierung der möglichen Ursachen des Akuten Abdomens stellt eine Herausforderung in der Notfallversorgung von Patient/-innen dar.

Liegt die Perforation im Duodenum, kann Darminhalt in das Retroperitoneum austreten. Daraus kann ein gürtelförmiger Flankenschmerz, der mit einem Nierenlagerklopfeschmerz einhergehen kann, resultieren. Bei einer gedeckten DDP in das Retroperitoneum kann die Symptomatik langsamer progredient sein, oder auch nur eine milde Schmerzsymptomatik mit moderaten

Einleitung

gastrointestinalen Begleitreaktionen auftreten. Bei einer zur Bauchhöhle hin freien Perforation entwickelt sich primär eine chemische und in der Folge eine bakterielle Peritonitis. Beim Vorliegen einer Peritonitis ist klinisch meist eine Abwehrspannung zu beobachten.

Bei Polytraumata mit DDP kann die Symptomatik durch andere Verletzungen verschleiert sein, was unter Umständen zu einer verzögerten Diagnosestellung führen kann ¹⁵.

Bei DDP sind neben den abdominellen Schmerzen nach Uzunoglu et al. besonders Erbrechen, Dehydratation, Obstruktion, Gewichtsverlust und eine Anämie als mögliche Begleitsymptome zu finden ⁷². Dazu können Abwehrspannung, eine Tachykardie, Tachypnoe oder Hypotonie sowie Fieber kommen ⁷³.

Tabelle 3: Mögliche Symptome von Dünndarmperforationen mit Häufigkeitsverteilung⁷²

Symptom bei Dünndarmperforation	Häufigkeit
Abdominelle Schmerzen	100 %
Erbrechen	74 %
Dehydratation	48 %
Verstopfung	31 %
Gewichtsverlust	12 %
Anämie	8 %

Der Schmerzcharakter bei abdominellen Perforationen ist häufig akut einsetzend und sehr stark. Manchmal folgt nach einer Schmerzperiode, die durch die lokale Entzündung verursacht war, ein Intervall mit vorübergehender Schmerzlinderung, welche durch den Moment der Perforation erklärbar ist. Dieser Verlauf wird Durchbruchschmerz genannt. Im weiteren Verlauf setzen die Schmerzen nach kurzzeitiger Linderung wieder ein und sind dann in der Regel persistierend und progredient ⁷⁴.

Bei Patient/-innen mit Polytraumata oder nach abdominellen Eingriffen kann die oben beschriebene Symptomatik weniger ausgeprägt oder klar erkennbar sein ⁷³.

1.4. Diagnostik

Zur ausführlichen Diagnostik jedes/-r Patient/-in mit abdominellen Schmerzen gehören eine Anamnese mit Fokus auf die Ausprägung und zeitliche Entwicklung des Schmerzes und eine körperliche Untersuchung mit Inspektion, Auskultation und Palpation. Als laborchemische Parameter werden die Zahl der Leukozyten und der CRP-Spiegel als unspezifische Zeichen

Einleitung

einer Entzündung bestimmt. Der radiologische Goldstandard in der Diagnostik des akuten Abdomens ist heutzutage die Computertomografie (CT)-Untersuchung⁷⁵⁻⁷⁸. Sie ist bei der Diagnosestellung von abdominellen Hohlorganperforationen sensitiver als Ultraschall- oder Röntgenuntersuchungen⁷⁸. Abhängig von der Verfügbarkeit im Haus und der individuellen Situationen können auch Sonografie⁷⁹, Röntgen, Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Endoskopie genutzt werden.

Radiologische Zeichen einer Perforation sind freie abdominelle Luft, eine sichtbare Unterbrechung der Darmwandkontinuität oder ggfs. Kontrastmittel außerhalb des Darmlumens^{15,55,78}. Auch eine bildmorphologische Verdickung oder freie Flüssigkeit können ein Hinweis auf eine Perforation sein. Im Rahmen von entzündlichen Grunderkrankungen wie MC oder einer Divertikulitis können zusätzlich Abszesse sichtbar sein⁷⁶⁻⁷⁸.

Die genannten radiologischen Befunde können richtungsweisend für die Diagnosestellung einer gastrointestinalen Perforation sein, sind aber nicht immer zu finden. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Disziplinen ist im Rahmen der Diagnostik unabdingbar um zeitnah eine Verdachtsdiagnose zu finden und eine Therapie einleiten zu können.

1.5. Therapieverfahren und Prognose

Der Begriff „evidenzbasierte Medizin“ (engl. evidence-based medicine) wurde in den 1990er Jahren von Sackett et al. geprägt und im Jahr 2000 als Ziel für strukturierte Behandlungsmethoden ins deutsche Sozialgesetzbuch übernommen. Nach Sackett et al. steht er für das Bestreben in Therapieentscheidungen neben individueller klinischer Expertise des/der Ärzt/-innen und Berücksichtigung der Patient/-innenwerte und -Wünsche die beste verfügbare externe Evidenz zu integrieren⁸⁰. Evidenz steht hier für Nachweise, beschreibt also die Einbeziehung aktueller Forschungs- und Studienergebnisse.

Die häufigste Therapieoption ist bis heute die Operation. Je nach Ursache, Lokalisation und Begleitsymptomatik kann diese laparoskopisch oder offen erfolgen. Endoskopische Therapieansätze gewinnen an Relevanz^{38,81-83}. In Einzelfällen, wie z.B. bei einer gesicherten gedeckten Perforation auf dem Boden einer Dünndarmdivertikulitis oder eines MC, kann auch ein konservativer Therapieversuch erfolgen⁵⁵.

Einleitung

Die frühzeitige Diagnose und Einleitung einer effektiven Therapie sind die wichtigsten Parameter in der Behandlung der DDP. Bei persistierender, nicht therapierter Perforation kann sich der Zustand des/der Patient/-in durch die Entwicklung einer Peritonitis oder Sepsis rapide verschlechtern⁷⁴. Bei dem Entschluss zur Therapie muss der Grund der Perforation nicht feststehen, kann aber unter Umständen die Wahl des Therapieverfahrens beeinflussen. Sie ist in der Regel abhängig von der Verdachtsdiagnose, der Anamnese, begleitenden Symptomen sowie vom Allgemeinzustand des/der Patient/-in⁸⁴.

Die Dauer bis zur Diagnosestellung korreliert mit den Komplikationen, Mortalität und Morbidität^{12,14,15,46,47,85-87}. Die Mortalitäts- und Komplikationsrate ist niedrig, wenn die Therapie in unter 24 Stunden erfolgt⁸⁸.

Besonders beachtet werden sollten eine mögliche Begleitsepsis, Schockparameter und Hinweise auf eine Peritonitis, da diese Faktoren ebenfalls prognosebestimmend sind. Sie sollten mit in die Therapieentscheidung fließen und konsequent mitbehandelt werden. Bei Patient/-innen mit einer Peritonitis oder einer Sepsis empfiehlt sich die rasche Operation, eine ergänzende intravenöse antibiotische Therapie und bei einem Schock gegebenenfalls eine intensivmedizinische Betreuung¹⁸.

Boey et al. beschrieben 1987 den sogenannten Boey-Score⁸⁵. Sie untersuchten Patient/-innen mit perforiertem Duodenalulcus und erkannten, dass sich deren Outcome nach der operativen Behandlung mit Hilfe dreier Faktoren recht genau (zu 93,8%) abschätzen ließ. Die drei Kriterien waren eine schwere Vorerkrankung, eine präoperative Schocksymptomatik sowie eine länger als 24 Stunden vorliegende Perforation⁸⁵. 2009 veröffentlichten Abbas et al. einen erweiterten Score für Therapieentscheidungen in Bezug auf Ösophagus-Perforationen⁸⁹ (vgl. Pittsburgh-Perforation-Severity-Score (PPSS) Tabelle 6). In der Studie mit 119 Patient/-innen zeigte sich, dass besonders Patient/-innen mit hohem Score von einer Operation profitierten, während Patient/-innen mit niedrigem Score eher Nutzen aus einer nicht-operativen Therapie zogen. Außerdem zeigte sich, dass die Höhe der Punktzahl mit der Krankenhaus-Liegedauer, Morbidität und Mortalität korrelierten. Alle Patient/-innen mit einer Punktzahl > 9 starben. Auch wenn dieser Score ausschließlich für Ösophagus-Perforationen entwickelt wurde, zeigt sich, dass die Operation nicht immer die beste Therapieentscheidung ist.

Einleitung

1.5.1. OP

Als Operationsmethoden stehen eine Laparotomie oder Laparoskopie mit Übernähung bzw. Segment-Resektion des betroffenen Darmabschnittes zur Verfügung.

Befunde die generell für eine operative Therapie sprechen sind:

- Schlechter Allgemeinzustand des/der Patient/-in
- Vorliegen eines akuten Abdomens, einer Peritonitis oder eines Polytraumas
- Progredienz der Schmerzsymptomatik
- Bildmorphologische Hinweise wie freie Luft
- Vermutete Lokalisation der DDP im Jejunum oder Ileum
- Begleitende Erkrankungen, die für eine OP sprechen

Wenn unklar ist, was der/die Patient/-in hat, ist eine Operation mit diagnostischer Fragestellung und gleichzeitiger Therapiemöglichkeit indiziert. Diese kann als diagnostische Laparoskopie oder Laparotomie erfolgen. Weitere Zeichen, die für eine Operation sprechen sind das Vorliegen eines akuten Abdomens, einer Peritonitis, kurz zurückliegende medizinische Eingriffe oder ein akutes Bauchtrauma.

Eine Lavage der Bauchhöhle zur Reduktion des Risikos einer Peritonitis ist obligat ⁹⁰. Neben der Versorgung der perforierten Stelle ist zusätzlich eine kalkulierte antibiotische Therapie zur Verhinderung der Entwicklung einer Peritonitis wichtig. Es wird eine kalkulierte antibiotische Therapie durchgeführt ⁹¹. Nahrungskarenz und Flüssigkeitssubstitution gehören perioperativ ebenfalls zum therapeutischen Konzept ^{54,92}.

Bei einer diagnostischen Laparoskopie besteht bei eingeschränkter Übersicht wegen Adhäsionen, Tumoren oder Voroperationen immer die Möglichkeit zu einer sogenannten Konversionslaparotomie.

1.5.1.1. Übernähung

Betrifft eine DDP weniger als 50% des Umfangs der Darmschlinge, so ist eine Naht der Verletzung als Verschluss möglich ⁷³. Die Voraussetzung für eine Naht des Defektes ist vitales, das heißt gut durchblutetes und nicht stark entzündlich verändertes, Gewebe ⁹⁰. Daher sollte die Verletzung nicht älter als 4-8 Stunden sein und keine Nekrosen am Wundrand vorweisen ⁷³. Eine Übernähung der Darmperforation ist bei einer offenen Operation sowie bei einem laparoskopischen Eingriff möglich.

Einleitung

1.5.1.2. Segmentresektion

Eine Segmentresektion am Dünndarm ist notwendig, wenn der Defekt mehr als 50% der Zirkumferenz betrifft, das Gewebe nekrotisch oder stark entzündlich verändert oder älter als 6-8 Stunden ist ⁹⁰. Dabei wird der betroffene Teil des Dünndarms entfernt und die beiden verbleibenden Enden anastomosiert. Ein Risiko bei jeder Art von Anastomose ist immer die Anastomosen-Insuffizienz, dann ist gegebenenfalls eine weitere Operation oder andere Therapieform erforderlich. Bei Unmöglichkeit der direkten Anastomosierung, zum Beispiel aufgrund des schlechten klinischen Zustandes des/der Patient/-in, kann eine zeitversetzte, sekundäre Anastomosierung oder ein künstlicher Darmausgang (Stoma) notwendig sein ⁹⁰. Bei Darmsegmentresektionen gilt immer, dass so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich Darmlänge reseziert werden sollte. Ein Kurzdarm, als seltenes aber relevantes Risiko von Dünndarmresektionen, sollte vermieden werden ¹⁵.

1.5.1.3. Kurzdarm

Ein Kurzdarm resultiert bei einem erheblichen Verlust an Darm mit mangelnder Resorptionsfläche ^{93,94,95}. Folge ist eine Malabsorption, die aufgrund des Verlustes der oralen Autonomie eine parenterale Ernährung notwendig macht ^{94,96}.

1.5.2. Endoskopische Verfahren

Durch die zunehmend invasiveren therapeutischen, endoskopischen Verfahren nimmt die Anzahl an iatrogenen Perforationen zu ^{24,25,28}. Wird die iatrogene Perforation direkt bzw. zeitnah diagnostiziert, kann eine endoskopische Therapie durch direkten Verschluss der Leckage erfolgen ^{28,97,98}. Für die endoskopische Therapie von DDP ist eine gute endoskopische Erreichbarkeit des betroffenen Darmsegmentes essentiell. Es stehen unterschiedliche, endoskopische Therapieverfahren bei DDP zur Verfügung, die anschließend vorgestellt werden.

Endoskopische Therapieverfahren für Leckagen und Perforationen sind vor allem für Ösophagus, Magen, Duodenum, Anastomosen-Insuffizienten nach Pankreas- und Rektum-Resektionen beschrieben. Auch wenn für diese Arbeit vor allem die Literatur zur endoskopischen Therapie von duodenalen Perforationen berücksichtigt wurde, wird hier zum besseren Verständnis der Verfahren über die Grenzen des Dünndarms geblickt.

Es gibt unterschiedliche endoskopische Verfahren zur Therapie von gastrointestinalen Perforationen. In der Literatur finden sich Berichte über endoskopische Behandlungen mittels

Einleitung

Fibrinkleber⁹⁹ oder metallischen, selbstexpandierender Stents¹⁰⁰. Der Verschluss mittels Clips (OTSC oder Hämoclips) ist möglich, genauso wie die Therapie mit Unterdruckdrainagen. Vergleichsweise neu ist die Entwicklung von endoskopischen Nahtverfahren. Sie kommen im Bereich des Magens bereits bei unterschiedlichen Indikationen zum Einsatz¹⁰¹⁻¹⁰³. Für den Einsatz im Dünndarm ist noch weiterer technischer Fortschritt abzuwarten.

Klinisch werden Clipsysteme und Unterdruckdrainagen am häufigsten angewandt, daher werden sie im Weiteren noch genauer dargestellt.

1.5.2.1. Endoskopische Clips

Bei endoskopisch applizierbaren Clips werden Over-the-Scope-Clips (OTSC) und Through-the-Scope-Clips (TTSC) unterschieden. Die OTSC werden auf einer Kappe am Distal-Ende des Endoskops aufgesetzt und über ein Rad am Handstück durch den/die Endoskopiker/-in ausgelöst. Die TTSC werden über den Arbeitskanal des Gerätes appliziert und durch die Endoskopie-Assistenz ausgelöst. Clips wurden für die Therapie gastrointestinaler Blutungen entwickelt und werden zunehmend in der Behandlung von Perforationen verwendet^{38,104}. Die Clip-Therapie kommt insbesondere bei der Therapie frischer, iatrogenen Perforationen zum Einsatz. Endoskopische Clips sind in unterschiedlichen Größen verfügbar und können im Duodenum bei Perforationen bis zu einer Größe von etwa 30 mm Durchmesser angewandt werden²⁸. Der Einsatz von Clips in der Endoskopie ist einfach durchzuführen, sicher und kann in vielen Fällen einer Operation verhindern³⁸.

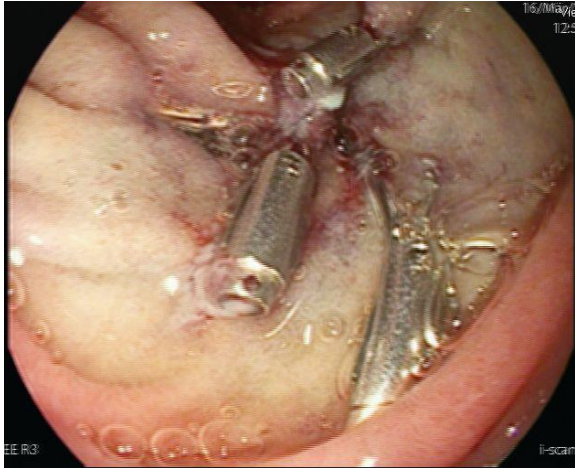


Abbildung 2: Duodenale Hemoclips.
Mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von der ZEE des Universitätsklinikums Tübingen.



Abbildung 3: OTSC Kappe Duodenum.
Mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von der ZEE des Universitätsklinikums Tübingen.

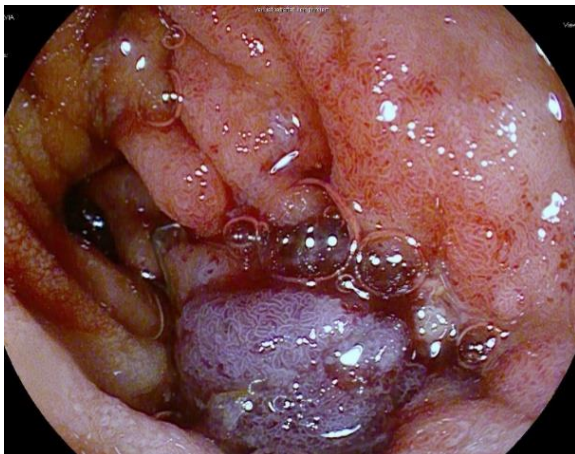


Abbildung 4: OTSC im Duodenum.
Mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von der ZEE des Universitätsklinikums Tübingen.

1.5.2.2. Endoskopische Unterdruck-Therapie (EUDT)

Im Bereich der interventionellen Endoskopie gibt es innovative Entwicklungen in der Therapie von Hohlorganperforationen, die, bezogen auf den Dünndarm vorwiegend im Duodenum angewendet werden können³. Dazu gehört die endoskopische Unterdrucktherapie, die seit 2006 im Bereich von Ösophagus-Perforationen angewandt wird¹⁰⁵.

Die endoskopische Unterdrucktherapie wurde aufgrund der Erfolge in der Wundtherapie der oberflächlichen Unterdrucktherapie entwickelt¹⁰⁶. Es erfolgt eine endoskopische Platzierung eines saugfähigen, offenporigen Materials, das mit einer Drainage verbunden ist. Die Drainage wird je nach Lokalisation anal oder nasal ausgeleitet und mit einer Unterdruckquelle verbunden

Einleitung

(vgl. Abbildung 5). Das saugfähige Material kann endoluminal oder durch die Perforation in eine existierende Wundhöhle eingebracht werden. Als saugfähiges Material werden im Regelfall ein medizinischer Polyurethan-Schwamm oder eine auf Polyurethan-basierende Drainagefolie verwendet (vgl. Abbildung 6) ^{3,107}. Verschiedene Studien zeigen, dass bereits nach wenigen Tagen eine Wundheilung erkennbar ist ^{81-83,108-112}.

Die Drainage transportiert endoluminales Sekret ab und vermindert so den Austritt aggressiver Flüssigkeiten. Durch den kontinuierlichen Sog wird die lokale Durchblutung verbessert, ein Perfusionsreiz im Gewebe verursacht und Mikro- und Markodeformation im Bereich der Wunde bewirkt ^{81,82,112}. So werden Wachstumsreize gesetzt, was einen positiven Effekt auf die Wundheilung hat ¹¹².

Die Risiken der EUDT können Blutungen, Stress und Beschwerden durch die über einige Tage einliegenden Sonden sein ⁸¹.

Je nach Indikation kann die EUDT zu einer Heilungsrate von bis zu 100% führen und weitere operative Maßnahmen verhindern ¹⁰⁹⁻¹¹².

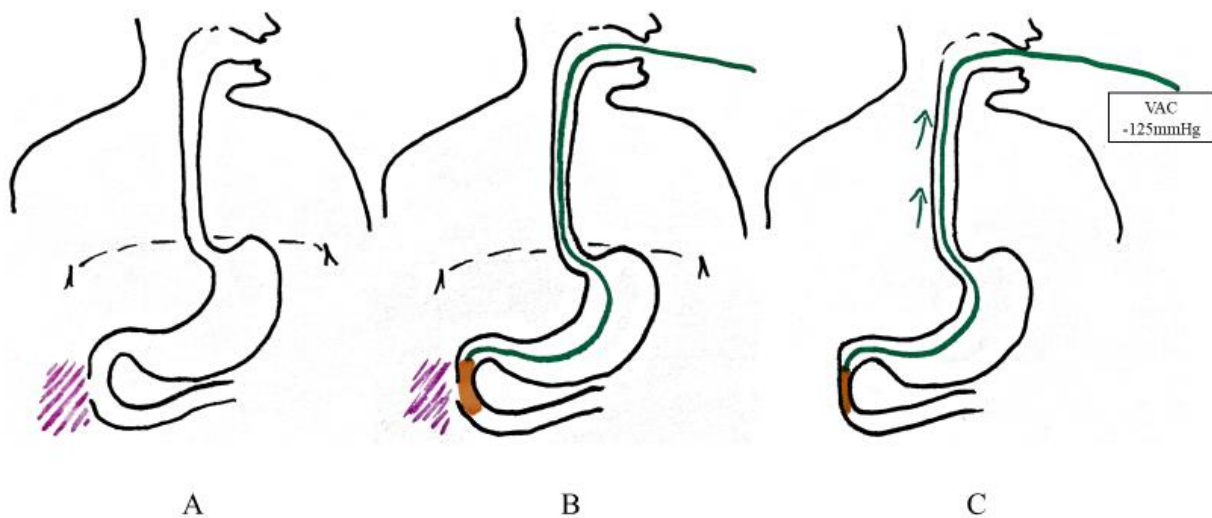


Abbildung 5: Schema endoskopische Unterdrucktherapie. A) Dünndarmperforation im Duodenum mit entzündetem Umgebungsareal, B) positionierte endoskopische Unterdrucksonde, C) Sonde an Pumpe mit kontinuierlichem Sog angeschlossen. Eigene Abbildung.

Einleitung

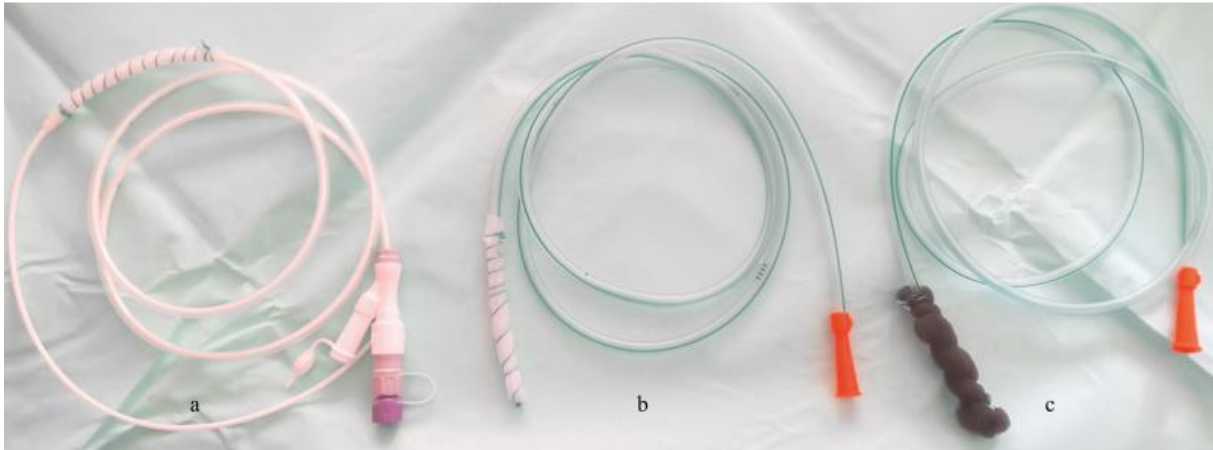


Abbildung 6: Unterdruck-Sonden. Aus ³. Von Hand präparierte Sonden für die EUDT am Dünndarm a) Freka®EasyIn (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) Zweilumige Ernährungssonde aus Polyurethan im Bereich der gastralen Perforationen mit Suprasorb® CNP-Drainagefolie (Lohmann + Rauscher, Rengsdorf, Deutschland) umwickelt. Fixierung mit Mersilene® 1 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland). Gastraler Schenkel 16 Ch, Intestinaler Schenkel 9Ch. Unterdruckapplikation über den gastralen Schenkel, simultane enterale Ernährung möglich. b) Nasoduodenale Sonde 16 Ch, 125cm (Dahlhausen, Köln, Deutschland) im Bereich der distalen Perforationen mit Suprasorb® CNP-Drainagefolie (Lohmann + Rauscher, Rengsdorf, Deutschland) umwickelt. Fixierung mit Mersilene® 1 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland). c) Nasoduodenale Sonde 16 Ch, 125cm (Dahlhausen, Köln, Deutschland) im Bereich der distalen Perforationen mit einem PU-Schwamm (VAC® GRANUFOAM™ Dressing, KCI USA Inc., San Antonio, USA) umwickelt. Fixierung mit Mersilene® 1 (Ethicon, Norderstedt, Deutschland). Mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von der ZEE des Universitätsklinikums Tübingen.

1.5.3. Konservative Therapieansätze

Eine konservative Therapie mittels einer angepassten antibiotischen Therapie kann bei gedeckten DDP und nur geringer klinischer Symptomatik bei engmaschiger klinischer, laborchemischer und radiologischer Kontrolle erfolgen. Insbesondere für gastroduodenale und rektale Perforationen bzw. Leckagen liegen für den Erfolg der konservativen Therapie Studien vor ^{55,84,97}.

1.6. Problemstellung und wissenschaftliche Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, DDP und deren Therapiemöglichkeiten näher zu untersuchen.

Bisher gibt es Veröffentlichungen über Verletzungen des oberen Gastrointestinaltraktes, einige Analysen zu Darmperforationen nach Pankreasresektionen, sowie Untersuchungen speziell zur endoskopischen Unterdrucktherapie, allerdings sind DDP als eigenständiges Krankheitsbild und deren Therapie bisher nicht gut untersucht.

Einleitung

Die Arbeit zeigt, dass sowohl Genese als auch Symptomatik und Therapiemöglichkeiten sehr unterschiedlich sein können und bisher konkrete Handlungsanleitungen fehlen. Es fehlen spezifische Verfahrensanweisungen. Grundlage der Dissertationsschrift sind DDP am UKT zwischen 2010 und 2019 mit Analyse verschiedener Faktoren innerhalb dieses/-r Patient/-innenkollektives. Dabei wurde der Fokus vor allem auf die Ursache der Perforation, die Symptome sowie die unterschiedlichen Behandlungsmethoden gelegt. Eine Literaturübersicht beleuchtet den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu DDP. Darüber hinaus gibt die Arbeit einen Ausblick auf innovative, neue Therapiemethoden und zeigt auf welche Fragen offenbleiben.

1.7. Fragestellung

Im Rahmen der Arbeit werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- I. Wie häufig traten DDP im untersuchten Patient/-innenkollektiv auf, wie wurden sie therapiert und wie war ihr Outcome?
- II. Lässt sich Fall-bezogen ableiten, welche Therapie überlegen ist und gibt es neue Behandlungsansätze?
- III. Lässt sich eine Einteilung herausarbeiten, um die Diagnostik und/oder Therapieentscheidung zu erleichtern?

2. Material und Methoden

2.1. Ethik

Es erfolgte die Begutachtung des wissenschaftlichen Vorhabens durch die lokale Ethikkommission. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen hat die hier vorgestellte retrospektive Analyse am 07. August 2020 genehmigt (Nr.: 489/2020BO).

2.2. Datenbank und Patient/-innenkollektiv

Die vorliegende Arbeit wurde als monozentrische, retrospektive 10-Jahres-Datenerhebung in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationsmedizin an der Universitätsklinik in Tübingen durchgeführt. Das Ziel war, alle Patient/-innen, die zwischen 01.2010 und 12.2019 an einer DDP erkrankt waren, in die Studie einzuschließen um Genese, Klinik und Therapie dieser zu erfassen und zu vergleichen.

Die Datenakquise erfolgte durch eine ICD-10-Code basierte ISH-Abfrage im Zeitraum zwischen 01.2010 und 12.2019.

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter > 18 Jahre
- Dokumentierte DDP im Universitätsklinikum Tübingen

Da es keine einheitliche, klare Codierung für DDP gibt, wurden folgende ICD-10-Codes abgefragt und für die Datenakquise verwendet:

K26. (Ulcus duodeni),

K27.1 (Ulkus pepticum, akut mit Perforation),

K28.1 (Ulkus pepticum jejuni, akut mit Perforation),

K55.0 (akute Gefäßerkrankung des Darmes),

K57.0 (Divertikel-Krankheit des Dünndarms mit Perforation),

K57.4 (Divertikulitis des Dünn- und Dickdarmes),

K57.8 (Divertikel-Krankheit des Darmes mit Perforation und Abszess)

K63.1 (Perforation des Darmes (nichttraumatisch)) und

K63.3 (Darmulkus).

Für die Suche nach den iatrogenen intraoperativen Verletzungen wurde der ICD-10-Code **S31.83** in Verbindung mit **S36.4-** (Verletzungen des Dünndarms) verwendet.

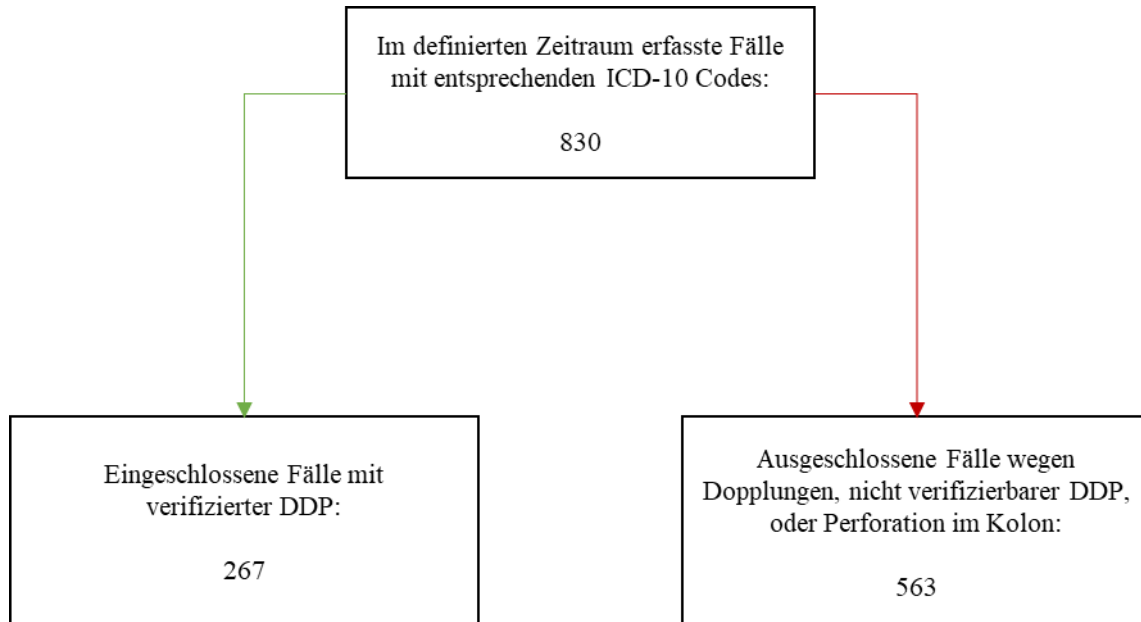


Abbildung 7: Übersicht über Auswahl der Fälle

Insgesamt lieferte die Suche 830 Patient/-innenfälle mit passenden ICD-10 Diagnosen im Untersuchungszeitraum 01.2010 bis 12.2019. In der ersten Sichtung wurde überprüft, ob es sich um Fälle mit einer DDP handelte. Daraufhin wurden N=563 Fälle ausgeschlossen, bei denen aus den Akten nicht sicher das Vorhandensein einer DDP hervorging. Dopplungen wurden ausgeschlossen. Gab es Patient/-innen mit mehreren DDP in der Krankheitsgeschichte, wurden sie als eigener Fall aufgeführt sofern es sich um Perforationen aus verschiedenen Krankenhausaufenthalten oder um eine unterschiedliche Genese der Perforation handelte. Zeigte ein/-e Patient/-in mehrere DDP gleicher Genese zum gleichen Zeitpunkt, wurde dies als ein Fall gewertet. Insgesamt konnte bei N=267 Fällen von N=258 Patient/-innen mindestens eine DDP verifiziert werden und diese daraufhin in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Zur leichteren Lesbarkeit wird in der Arbeit von N=267 Patient/-innen gesprochen.

2.3. Wahl der Studienparameter

Die Daten wurden anhand folgender Parameter erhoben:

Tabelle 4: Wahl der Studienparameter

Art	Erhobener Studienparameter
Basisdaten	Diagnosezeitpunkt
	Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
	Geschlecht
	Größe (m)
	Gewicht (kg)
	BMI
Charakterisierung der Perforation	Grund der Krankenhaus-Aufnahme
	Art der Krankenhaus-Aufnahme (Notfall, Zuverlegung, elektiv)
	Genese der Perforation
	Symptomatik
	Zeitpunkt der Perforationsentstehung (vor oder während KH-Aufenthalt)
	Lokalisation der Perforation
	Dauer bis zur Diagnosestellung
	Abgelaufene Diagnostik gewähltes Therapieverfahren
Liegedauer	Gesamtliegezeit des jeweiligen Aufenthaltes
	Davon Liegezeit auf der ITS
	Liegedauer auf Normalstation und ITS nach Feststellen der Perforation
Outcome und Komplikationen	Clavien-Dindo-Klassifikation
	andere Komplikationen, speziell Kurzdarm
	letzte Vorstellung in der Klinik
	Mortalität
Komorbiditäten	Abdominelle Vor-OPs
	Vorerkrankungen

„BMI“: Bodymass-Index, „ITS“: Intensivstation, „OP“: Operation, „KH“: Krankenhaus

2.4. Datenerfassung

Zur genaueren Analyse der 267 eingeschlossenen Patient/-innenfälle wurden die einzelnen Krankenhausakten anhand der oben genannten Parameter erneut untersucht. Zur Gewinnung der Daten wurden dafür Dokumente von ambulanten und stationären Vorbehandlungen berücksichtigt wie zum Beispiel Arztbriefe, Dokumentationen aus dem Schockraum oder der Notaufnahme, OP- und Endoskopie-Berichte, Anästhesieaufklärungen, Radiologie- sowie

Material und Methoden

Pathologie-Befunde zur Hilfe genommen. Die Daten wurden in einer hierfür erstellten Microsoft Excel-Tabelle anonymisiert zusammengetragen. Die Datei wurde ausschließlich auf einem klinikinternen Computer gespeichert.

2.5. Auswertung der Daten

Die erfassten Daten des Gesamtkollektivs wurden qualitativ und quantitativ ausgewertet. Dafür wurden die oben genannten Parameter zur Hilfe genommen. Zusätzlich wurden die Fälle anhand der Ursache für die Perforation in Subgruppen unterteilt und diese einzeln ausgewertet und verglichen. Für die Analyse der Ergebnisse wurden Häufigkeiten, Streuungs-, Lage-, zur Verteilungs- und Perzentilen-Parameter betrachtet. Die Ergebnisse wurden in Balken-, Säulen- und Kreisdiagrammen, sowie Histogrammen, Boxplots und Kreuztabellen dargestellt. Mehrfachantwortensets wurden erstellt und ausgewertet. Zur Analyse von Häufigkeiten wurde der Chi²-Test angewandt. Zur statistischen Varianzanalyse nicht parametrischer Modelle wurde der Kruskal-Wallis-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei 5%, so dass Ergebnisse mit einem p-Wert von < 0,05 als statistisch signifikant bewertet wurden. Die Ergebnisse wurden in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur und bestehenden Behandlungsstandards diskutiert.

2.6. Scores

2.6.1. Body-Mass-Index

Zur Auswertung des Ernährungszustandes der Patient-/innen wurde der Body-Mass-Index (BMI) verwendet. Er setzt Körpergröße in Relation zum Körpergewicht und errechnet sich durch folgende Formel:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße})^2$$

Material und Methoden

2.6.2. Clavien-Dindo-Klassifikation

Für die Auswertung der postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation (CDK) verwendet. Die Stufen der CDK sind wie folgt unterteilt und beziehen sich auf die 30 Tage nach der Operation ¹¹³:

Tabelle 5: Überblick über die Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad	Definition
1	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, Bedarf von Antiemetika, Diuretika, Elektrolyten oder Physiotherapie
2	Pharmakologische Behandlung mit Antibiotika, parenterale Ernährung oder Bluttransfusionen notwendig
3	Chirurgische, Endoskopische oder Radiologische Intervention notwendig
3a	Ohne Vollnarkose
3b	Mit Vollnarkose
4	Lebensbedrohliche Komplikation mit Notwendigkeit der intensivmedizinischen Betreuung
4a	Single-Organ-Dysfunktion
4b	Multi-Organ-Dysfunktion
5	Tod des/der Patienten/-in
Zusatz „d“	Komplikationen dauern bis nach der Entlassung an (disability)

2.6.3. Pittsburgh-Perforation-Severity-Score (PPSS) von Abbas et al. ⁸⁹

Wie in Kapitel 1.5 bereits erwähnt wurde, entwickelten Abbas et al. 2009 einen Score für Ösophagusperforationen, mit dessen Hilfe sich eine Aussage zur Wahl des Therapieverfahrens und zur Prognose machen ließ ⁸⁹. In der vorliegenden Arbeit wurde er zur Erarbeitung eines Algorithmus verwendet (vgl. Abbildung 21).

Material und Methoden

Tabelle 6: Erhobene Variablen und zugeordnete Punktezah des PPSS von Abbas et al. ⁸⁹

Variablen	Punkte
Alter > 75	1
Tachykardie > 100 Schläge/min	1
Leukozytose > 10.000 WBC/ml	1
Bildmorphologische Pleura-Infiltrationen	1
Fieber > 38,5 °C	2
Nicht-gedechte Leckage	2
Beeinträchtigung der Atmung (Atemfrequenz > 30/min, erhöhter Sauerstoffbedarf oder notwendige Intubation)	2
Zeit bis zur Diagnosestellung > 24h	2
Maligne Erkrankung	3
Hypotension bei Krankenhaus-Aufnahme	3

2.7. Literaturrecherche

Parallel zur Datenerfassung und -Auswertung wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurden Fallberichte, Fallserien, retrospektive und prospektive Anwendungsuntersuchungen nach PubMed-Datenabfragen für den Zeitraum 01/1980-12/2021 für die folgenden Schlagworte analysiert:

Tabelle 7: Übersicht der Literaturrecherche

Analysierte Schlagworte in Pubmed	Anzahl der Treffer in Pubmed
Small-bowel perforation	832
Intestinal perforation	2146
Duodenal diverticula perforation	35
Jejunal diverticula perforation	37
Ileal diverticula perforation	59
Iatrogenic duodenal perforation	25
Iatrogenic jejunal perforation	5
Iatrogenic ileal perforation	3
Iatrogenic intestinal perforation	72

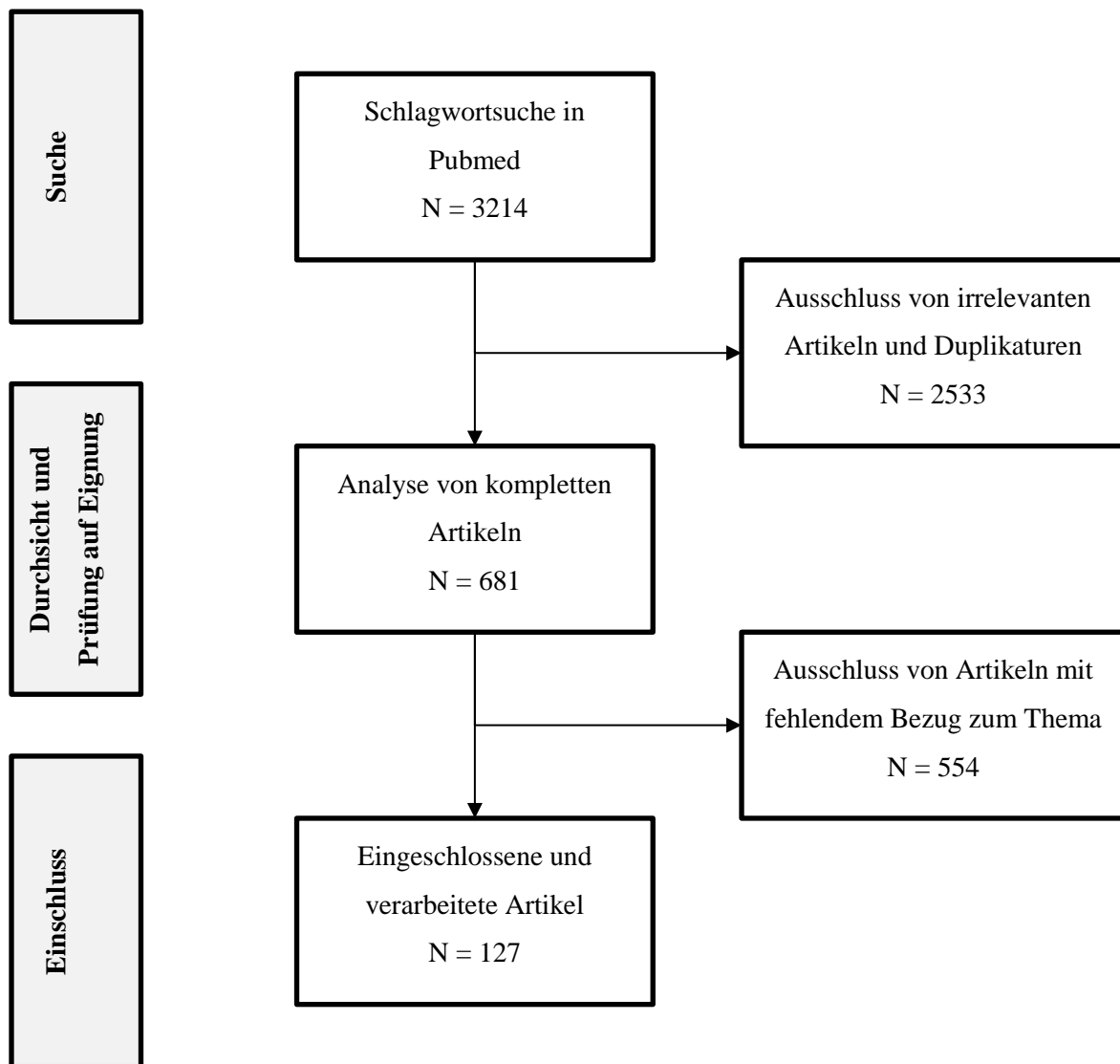


Abbildung 8: Schema des Screening-Prozess und der Artikelselektion

Es wurden die Abstracts aller Artikel gelesen und auf ihre Eignung geprüft. Duplikaturen und ungeeignete Artikel wurden ausgeschlossen. Die anderen Artikel wurden analysiert und bei Eignung und Bezug zum Thema in die Literaturübersicht eingeschlossen. Artikel mit fehlender Relevanz wurden ausgeschlossen. Übrig blieben N=127 Artikel.

2.8. Verwendete Computerprogramme

Zur Untersuchung der Fälle wurde IS-H (SAP SE, Walldorf, Deutschland) verwendet. Die Sammlung und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft ® Office Excel (Microsoft Corporation). Zur Literaturverwaltung wurde Citavi 6 (Swiss Academic Software) verwendet.

Material und Methoden

Zum Schreiben der Promotionsarbeit wurde Microsoft® Office Word (Microsoft Corporation) benutzt. Zur statistischen Analyse und Erstellung von Abbildungen wurde SPSS (IBM® SPSS® Statistics 28), Microsoft® PowerPoint und Microsoft® Office Excel verwendet.

3. Ergebnisse

DDP können unterschiedliche Ursachen haben. Zur Erfassung der Daten und zum späteren Vergleich der Subgruppen wurde folgende Einteilung entwickelt:

Tabelle 8: Bezeichnungen der Genese-Kategorien

Bezeichnet als	Kategorie
Kategorie 1	Iatrogene Genese
Kategorie 1a	Perforation unmittelbar therapiert
Kategorie 1b	Perforation mit Zeitverzögerung therapiert
Kategorie 2	Traumatische/akzidentielle Genese
Kategorie 3	Fremdkörper-bedingte Genese
Kategorie 4	Divertikel-bedingte Genese
Kategorie 5	Ischämische Genese
Kategorie 6	Tumor-bedingte Genese
Kategorie 7	Entzündlich bedingte Genese
Kategorie 8	Kryptogene Genese

3.1. Vorstellung des Patient/-innenkollektivs

3.1.1. Anzahl

Nach einer mehrschrittigen Datenerhebung konnten N=267 Fälle von N=258 Patient/-innen in die Datenauswertung einbezogen werden. Mehrere Patient/-innen zeigten multiple DDP. Als eigenständiger Fall wurde gewertet, wenn sich die Genese der DDP unterschied oder die DDP in unterschiedlichen Krankenhausaufenthalten diagnostiziert bzw. therapiert wurden. So zeigte beispielsweise eine Patientin innerhalb eines Krankenhausaufenthaltes zwei DDP, die als zwei Fälle gewertet wurden: eine auf Grund einer dislozierten EPJ-Sonde und eine iatrogen verursachte DDP bei der OP ihrer Tumorerkrankung. Zeigte ein/-e Patient/-in multiple DDP der gleichen Ursache zum gleichen Zeitpunkt, wurden die DDP als ein Fall gezählt. Zur leichteren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit von N=267 Patient/-innen gesprochen.

In Tabelle 9 sind die Fälle, aufgeteilt auf die Jahre, in denen sie aufgetreten sind, aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Dünndarmperforationen nach Jahren, aus ³

Jahr der Diagnosestellung	Anzahl Fälle
2010	18
2011	22
2012	19
2013	25
2014	23
2015	21
2016	31
2017	29
2018	33
2019	46

3.1.2. Geschlechterverteilung

Von den N=267 Patient/-innen waren N=134 männlich und N= 133 weiblich (vgl. Tabelle 10). Das entspricht 50,2% männlichen und 49,8% weiblichen Patient/-innen.

Tabelle 10: Geschlechterverteilung

Geschlechterverteilung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	männlich	134	50,2	50,2
	weiblich	133	49,8	49,8
	Gesamt	267	100,0	100,0

3.1.3. Alter

Das durchschnittliche Alter in der Kohorte lag bei 62,6 Jahren (vgl. Tabelle 11). Bei den weiblichen Patientinnen lag der Mittelwert bei 64 Jahren mit einer Streuung von 19 bis 102 Jahren. Bei den männlichen Patienten waren sowohl das durchschnittliche Alter als auch die Streuung geringer. In dieser Gruppe lag das Alter im Durchschnitt bei 61,2 Jahren und reichte von 21 bis 95 Jahren. Wie in Abbildung 9 veranschaulicht, nehmen die Fälle im Alter zu und erreichen zwischen 60 und 80 Jahren ihren Gipfel.

Ergebnisse

Tabelle 11: Altersverteilung

Altersverteilung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abweichung	N
Alter in Jahren Gesamtkohorte	62,6	19	102	17,6	267
Alter männliche Patienten	61,2	21	95	15,9	133
Alter weibliche Patientinnen	64	19	102	19,1	134
Fehlende Werte					0

„Std.-Abweichung“: Standardabweichung

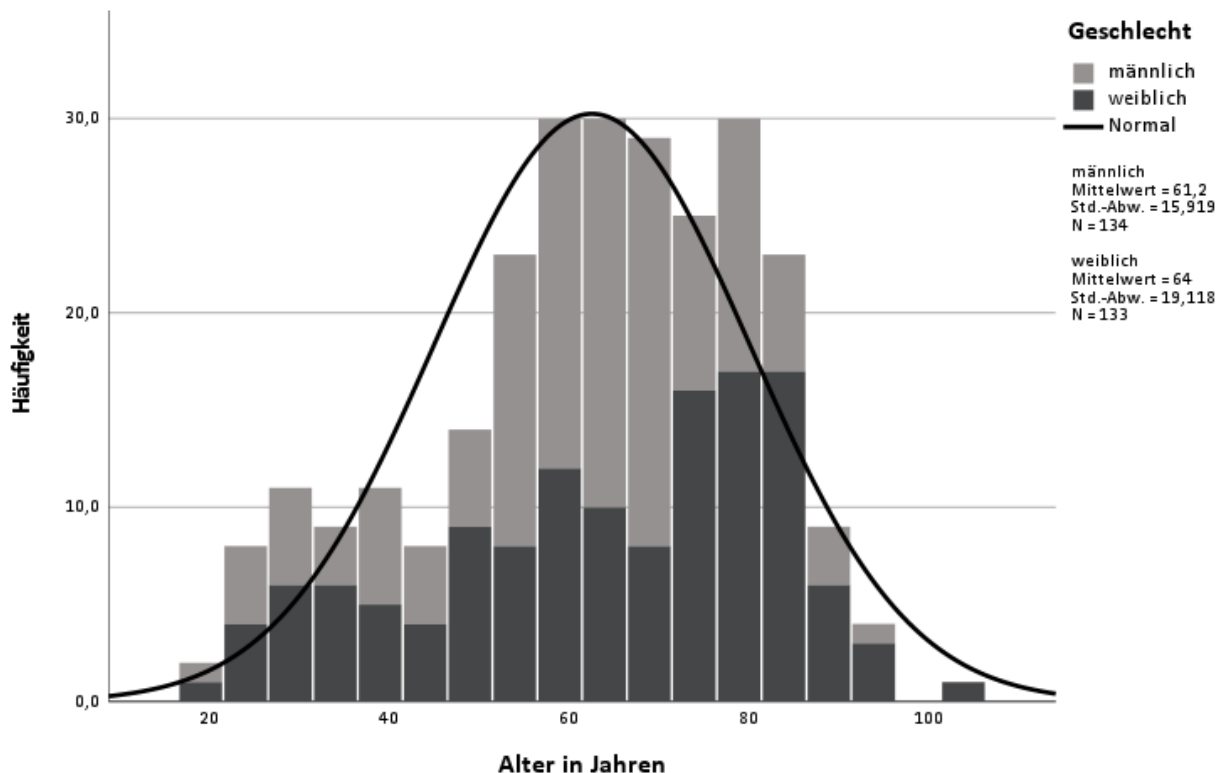


Abbildung 9: Altersverteilung nach Geschlecht

Auffällig ist, dass sich der Altersdurchschnitt innerhalb der Genese-Kategorien unterscheidet (vgl. Tabelle 8). Wie in Tabelle 12 erkennbar, ist der Altersdurchschnitt in Kategorie 2 (vgl. Tabelle 8) mit 43 Jahren am niedrigsten. Deutlich über dem Gesamtdurchschnitt der Kohorte (62,6 Jahre) liegen die Mittelwerte bei ischämischer (70 Jahre) und Divertikel-bedingter Genese (74 Jahre). Das Durchschnittsalter in den anderen Kategorien liegt nahe dem Durchschnittswert der Gesamtkohorte bei 62 +/- 6 Jahren.

Zur Überprüfung, ob sich das Durchschnittsalter in den Subgruppen signifikant unterschied, wurde ein Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 und Abbildung 10 dargestellt. In Abbildung 11 ist die paarweise Auswertung

Ergebnisse

dargestellt. Das Durchschnittsalter unterscheidet sich signifikant zwischen Kategorie 2 und Kategorie 4 (nach Bonferroni angepasst $p < 0,05$, $p = 0,010$), zwischen Kategorie 2 und Kategorie 5 (nach Bonferroni angepasst $p < 0,05$, $p = 0,003$), sowie zwischen Kategorie 1b und 5 (nach Bonferroni angepasst $p < 0,05$, $p = 0,004$). Bei den anderen Kategorien besteht kein signifikanter Unterschied des Altersdurchschnitts.

Tabelle 12: Altersdurchschnitt geordnet nach Genese

Art der Genese	Anzahl	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Anzahl als Spalten (%)
Kategorie 1a	37	63	66	15	13,9%
Kategorie 1b	75	59	61	16	28,1%
Kategorie 2	12	43	33	25	4,5%
Kategorie 3	5	58	65	16	1,9%
Kategorie 4	12	74	78	12	4,5%
Kategorie 5	55	70	77	18	20,6%
Kategorie 6	45	65	62	15	16,9%
Kategorie 7	22	57	57	19	8,2%
Kategorie 8	4	68	70	.4	1,5%

Kategorie 1a: Iatrogene Perforation, unmittelbar therapiert, Kategorie 1b: Iatrogene Perforation mit Zeitverzögerung diagnostiziert, Kategorie 2: Traumatische Genese, Kategorie 3: Fremdkörper-bedingte Genese, Kategorie 4: Divertikel-bedingte Genese, Kategorie 5: Ischämische Genese, Kategorie 6: Tumor-bedingt, Kategorie 7: entzündliche Genese, Kategorie 8: kryptogene Genese

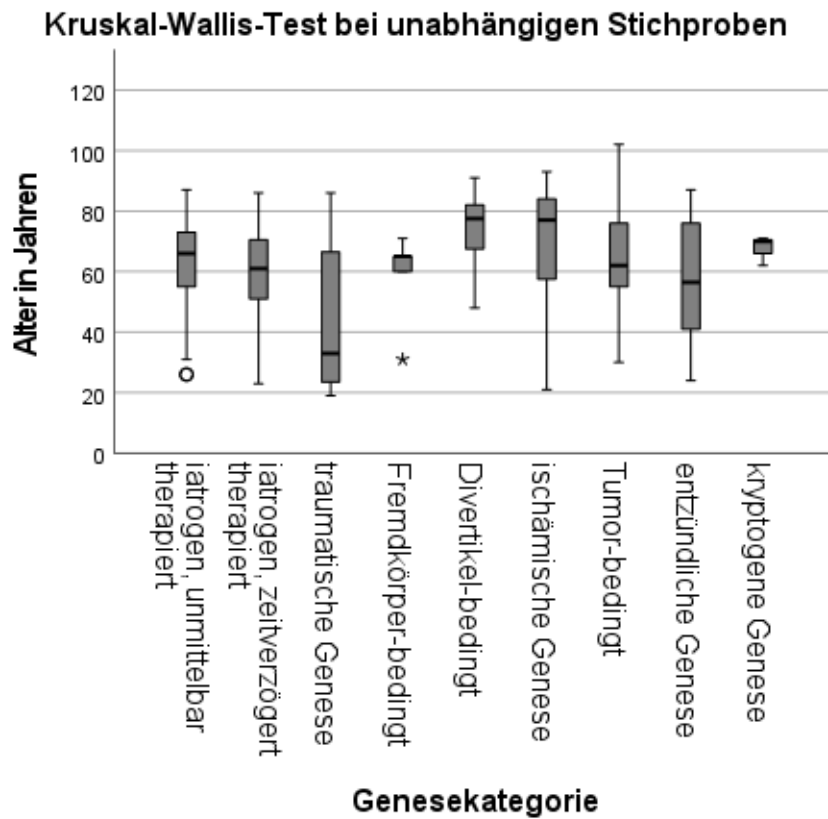


Abbildung 10: Kruskal-Wallis-Test Altersdurchschnitt in einzelnen Genese-Kategorien

Tabelle 13: Zusammenfassung des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben

Zusammenfassung des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben

Gesamtzahl	267
Teststatistik	31,720 ^a
Freiheitsgrad	8
p-Wert (Asymptotische Signifikanz, zweiseitiger Test)	<,001

a. Die Teststatistik wird für Bindungen angepasst.

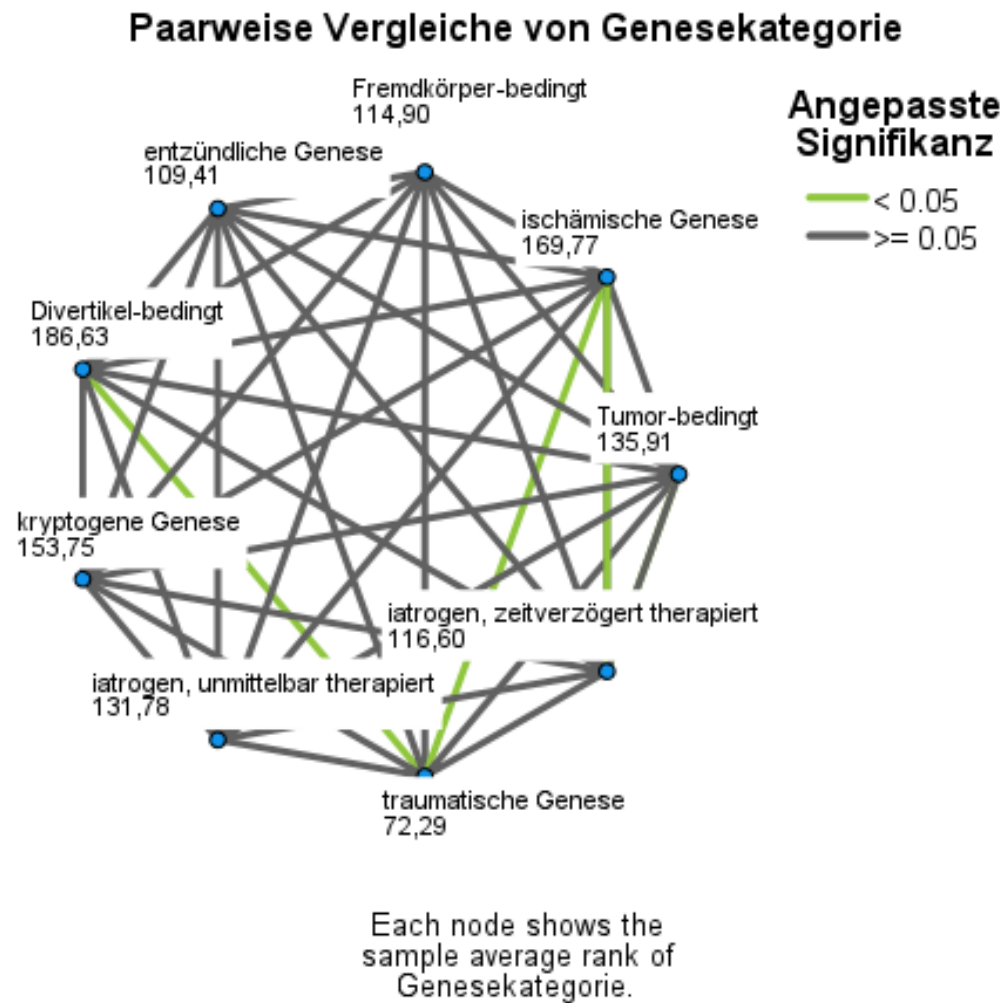


Abbildung 11: Paarweiser Vergleich des Altersdurchschnitts der Genese-Kategorien

3.1.4. Body-Mass-Index

Der Ernährungszustand der Patient/-innen wurde mittels BMI beurteilt. Der BMI wurde präoperativ erhoben. Die Unterteilung in Kategorien orientiert sich an der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) von 2008. Bei N=10 Patient/-innen konnte kein BMI errechnet werden, da keine Angaben zu Größe und/oder Gewicht vorlagen. Mit 25,6 war der durchschnittliche BMI der Kohorte im leicht übergewichtigen Bereich. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die BMI Spannweite, die von 14,7 bis 62,5 reichte. Abbildung 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der BMI-Kategorien. Insgesamt waren N=21 (7,9%) der Patient/-innen untergewichtig, N=119 (44,6%) der Fälle normalgewichtig und fast die Hälfte (47,5%) der Patient/-innen war übergewichtig. Bei N=10 Fällen (3,7%) lag ein Adipositas Grad III nach WHO vor, was einem BMI > 40 entspricht.

Ergebnisse

Tabelle 14: Übersicht über Einteilung des Body-Mass-Index

BMI Kategorie	Bezeichnung	BMI
1	Untergewicht	< 18,5
2	Normalgewicht	18,5 - 24,9
3	Übergewicht	25 – 29,9
4	Adipositas Grad I	30 – 34,9
5	Adipositas Grad II	35 – 39,9
6	Adipositas Grad III	> 40

Tabelle 15: Überblick über Body-Mass-Index

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
BMI	257	14,7	62,5	25,6	6,9
Fehlender Wert	10				

„BMI“: *Body-Mass-Index*, „Std.-Abweichung“: *Standardabweichung*

Ergebnisse

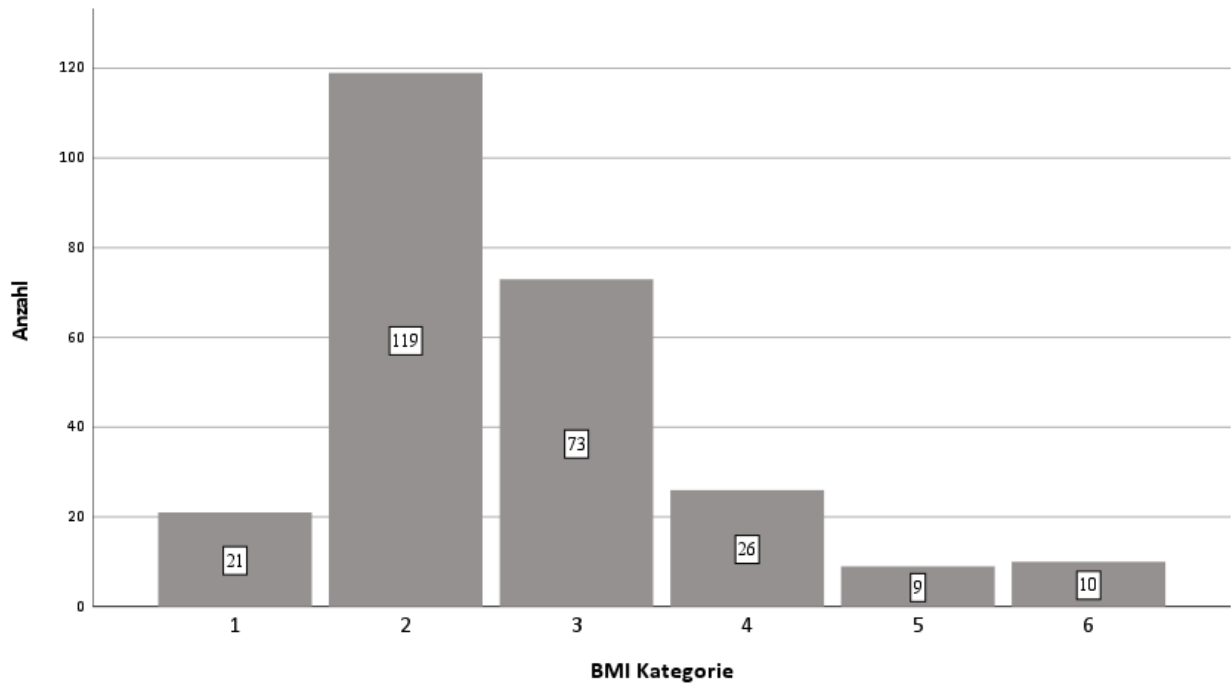


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Body-Mass-Index-Kategorien

3.1.5. Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme

3.1.5.1. Art der Krankenhaus-Aufnahme

In Tabelle 16 ist die Art der Krankenhaus-Aufnahme aufgeführt. Von den N=267 Fällen waren N=145 Fälle (54,3%) als Notfall aufgenommen worden, wovon wiederum N=11 (4,1%) Fälle über den Schockraum eingeliefert wurden, N=60 Fälle (22,5%) wurden elektiv aufgenommen und N=59 Fälle (22,1%) waren Verlegungen aus anderen Kliniken.

Tabelle 16: Art der Krankenhaus-Aufnahme

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Notfall	145	54,3%
	davon Schockraum		11 4,1%
	elektiv	60	22,5%
	Verlegung	59	22,1%
	Fehlend	3	1,1%
Gesamt		267	100%

Ergebnisse

3.1.5.2. Anteil bestehender DDP zum Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme

In Tabelle 17 ist aufgeführt wie groß der Anteil der bereits bei Krankenhaus-Aufnahme bestehenden DDP war. Aus Abbildung 13 geht der Anteil der bereits bei Krankenhaus-Aufnahme bestehenden DDP in den einzelnen Genese-Kategorien hervor. Von allen Patient/-innen hatten N=155 bereits bei Krankenhaus-Aufnahme eine DDP, N=109 nicht. Bei N=3 Patient/-innen konnte kein Wert ermittelt werden.

Unter den notfallmäßig aufgenommenen Fällen mit bereits bestehender DDP sind traumatische Ursachen, sowie Divertikel-bedingte, Fremdkörper-bedingte und ischämisch-bedingte Perforationen eingeschlossen. Von den N=19 Fällen aus Kategorie 1b, die bereits bei Krankenhaus-Aufnahme eine Perforation vorwiesen, waren N=12 Fälle Zuverlegungen aus anderen Kliniken und N=7 Notfallaufnahmen. Von den N=109 Fällen, die bei Krankenhaus-Aufnahme noch keine DDP hatten, waren die DDP bei N=93 Fälle iatrogen bedingt, bei N=1 Fremdkörper-bedingt, bei N=9 ischämisch bedingt, bei N=4 Tumor-bedingt, bei N=2 entzündlichen Ursprungs und bei N=1 kryptogener Genese.

Tabelle 17: Anteil Perforationen bei Krankenhaus-Aufnahme

		Perforation bereits bei KH-Aufnahme bestanden?			
		ja		nein	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Art der KH-Aufnahme	Notfall	87	56,1%	47	43,1%
	davon Schockraum	9	5,8%	2	1,8%
	elektiv	6	3,9%	54	49,5%
	<u>Verlegung</u>	53	34,2%	2	5,5%
	Gesamt	155	58,0%	109	40,8%

„KH-Aufnahme“: Krankenhaus-Aufnahme

Ergebnisse

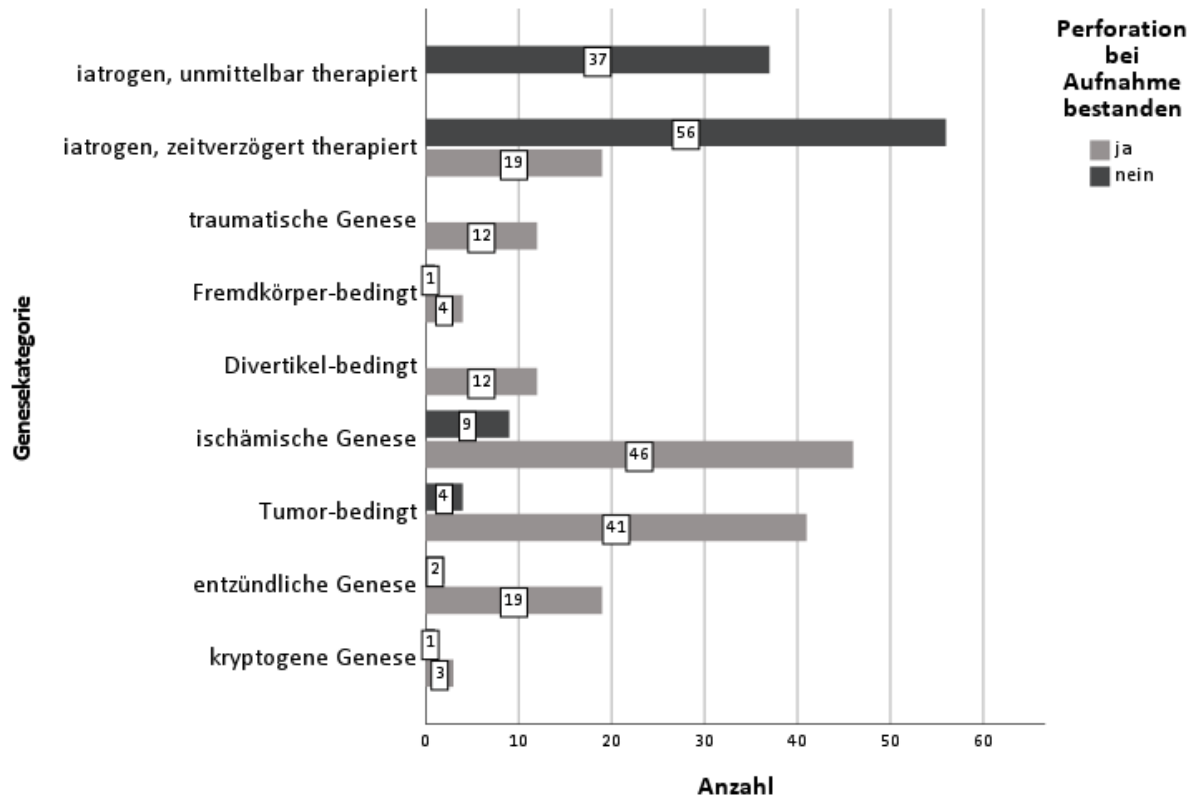


Abbildung 13: Bestehende Perforationen bei Krankenhaus-Aufnahme

3.1.5.3. Auswertung abdomineller Voroperationen

Da abdominelle Voroperationen das Risiko für Verwachsungen im Bauchraum erhöhen und diese wiederum das Risiko für intraoperative Komplikationen erhöhen, wurde die Anzahl der abdominellen Voroperationen erfasst. Zum Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme hatten N=189 Fälle (70,8%) bereits mindestens eine abdominelle Vor-OP in ihrer Krankengeschichte erhalten (vgl. Abbildung 14). Operationen außerhalb des Bauchraums wurden nicht erfasst. Im Durchschnitt lagen bei den Fällen 2,71 abdominelle Vor-OPs vor, die Streuung lag zwischen 1-13 und der Median bei 2,0. Bei N=79 Fällen konnte nicht erfasst werden ob sie in der Vorgeschichte abdominelle OPs hatten.

Der Patient mit N=13 abdominellen Vor-OPs war Z.n. Lebertransplantation bei multifokalem HCC (hepatozellulärem Karzinom) nach ausgeheilter Hepatitis C. Im Rahmen der vorausgegangen Krankenhausaufenthalte waren neben der Transplantations-OP insgesamt 9 abdominelle Operationen zur mehrfachen Metastasen-Entfernung, Anlage eines künstlichen Darmausgangs (Ileostoma) und Hämatom-Ausräumung notwendig geworden. Die Aufnahme für den erfassten Fall erfolgte zur geplanten Ileostoma-Rückverlegung. Bei Fieberanstieg, abdominellen Schmerzen und Austritt von Dünndarmsekret aus der Drainage erfolgte am ersten postoperativen Tag eine weitere Laparotomie. Bei diesem Eingriff zeigte sich eine DDP oral

Ergebnisse

der unauffälligen Anastomose. Der Patient wurde im Anschluss 4 Tage bei bestehendem septischem Schock intensivmedizinisch behandelt. Nach insgesamt 17 Tagen stationären Aufenthalts konnte der Patient aus der Klinik entlassen werden.

Tabelle 18: Anzahl abdomineller Vor-Operationen

Anzahl abdomineller Vor-Operationen		
N	Gültig	189
	Fehlend	78
Mittelwert		2,71
Median		2,00
Std.-Abweichung		1,872
Minimum		1
Maximum		13

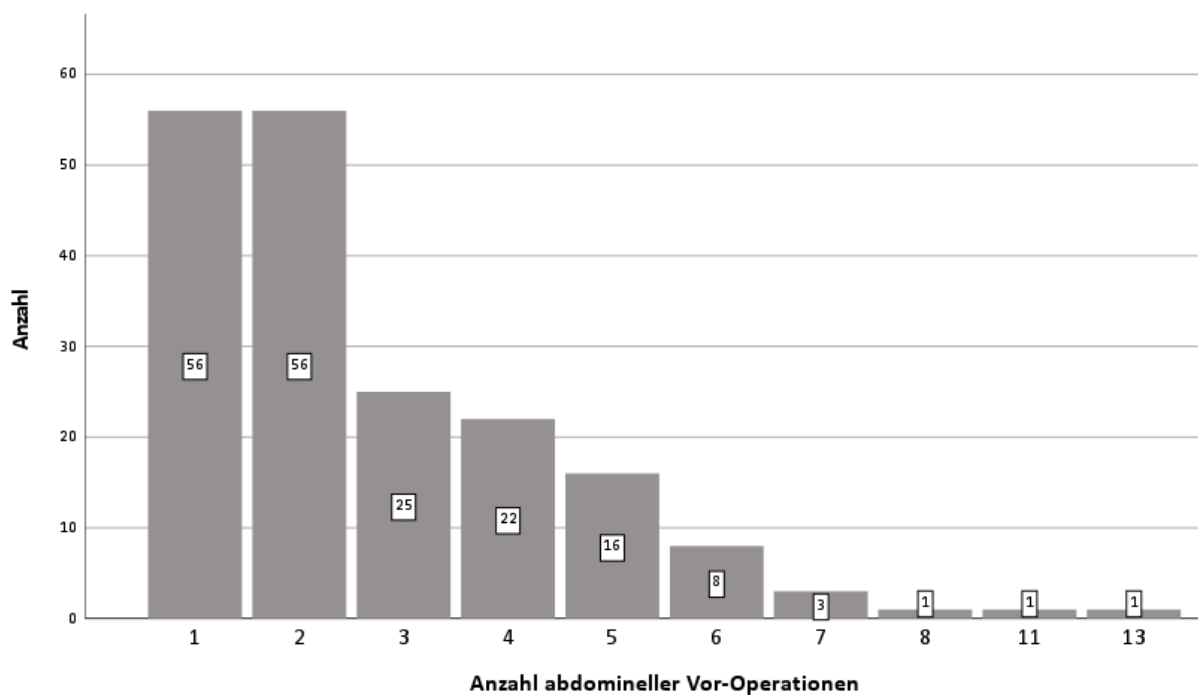


Abbildung 14: Anzahl abdomineller Vor-Operationen

3.1.6. Lokalisation der DDP

In Abbildung 15 ist aufgeführt welche Darmabschnitte von der DDP betroffen waren. Bei N=48 der Fälle (18%) war eine genaue Zuordnung der Lokalisation der DDP nicht möglich. Im Duodenum traten mit N=13 Fällen unter 5% der DDP auf, im Jejunum mit N=101 Fällen 37,8% und im Ileum mit N=105 Fällen 39,3% der DDP.

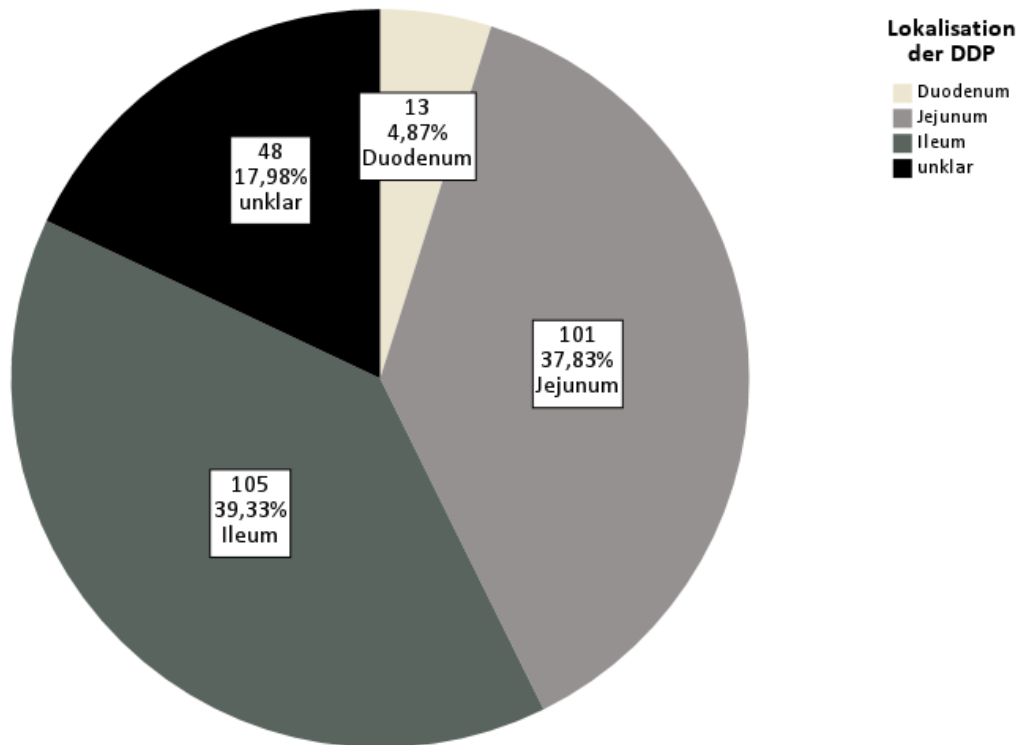


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der perforierten Darmabschnitte

3.2. Krankheitsbezogene Daten

3.2.1. Genese

Eine Darstellung der unterschiedlichen Ursachen für die DDP findet sich in Abbildung 16. Etwa 41,9% der Fälle (N=112) der Perforationen waren iatrogen bedingt, davon traten N=98 intraprozedural während Operationen auf, N=8 bei Endoskopien und N=6 bei Punktionen (einmal bei der Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters, dreimal bei einer Aszitespunktion und zwei Mal bei der Anlage einer CT-gesteuerten Drainage). Traumatisch-bedingte Perforationen traten bei N=11 durch Verkehrsunfälle und bei N=1 durch einen Gewaltdelikt mit Messerstichverletzungen auf. Eine Fremdkörper-bedingte DDP wurde in N=5 Fällen gefunden. Perforierte Dünndarmdivertikel wurden bei N=12 Patient/-innen therapiert. Eine ischämische Genese war bei N=55 Fällen der Grund für die DDP. Durch Tumoren waren die DDP bei N=45 Fällen verursacht. Bei N=22 Fällen lag der DDP eine Entzündung zu Grunde. Bei N=4 Fällen ließ sich keine Ursache für die DDP verifizieren.

Ergebnisse

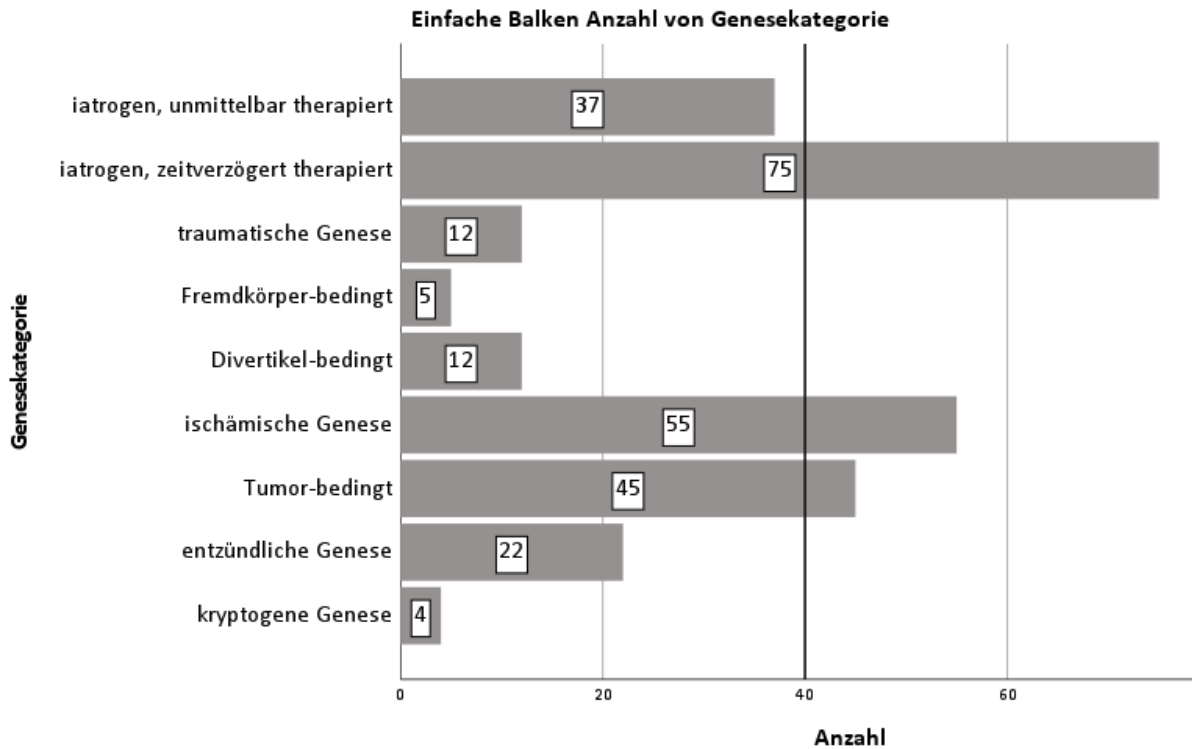


Abbildung 16: Verteilung nach Art der Genese

3.2.1.1. Genese Kategorie 1 (iatrogen)

In Tabelle 19 werden Prozeduren aufgeführt, die iatrogene DDP verursachten. Von den insgesamt N=112 DDP dieser Genese waren N=78 (69,6%) bei einer Laparotomie entstanden, N=20 (17,9%) bei einer Laparoskopie, N=8 (7,1%) im Rahmen einer Endoskopie und N=6 (5,4%) im Rahmen von Punktionen für Drainagen-Anlagen, Aszites-Punktionen oder suprapubische Katheter-Anlagen.

Tabelle 19: Übersicht über die DDP-auslösende Prozeduren

DDP-auslösende Prozedur mit Indikation	Anzahl (N)
OP bei mechanischem Ileus	27
OP bei Tumor	23
Sonstige Operationen	14
OP bei Hernie	8
Appendektomien	5
Endoskopie bei Stoma	4
OP bei Akutem Abdomen, Ursache unklar	4
OP zur Lebertransplantation	4
HIPEC/PIPAC	4
Punktion bei Aszites	3
Bariatrische OPs	3
OP zur Stoma-Rückverlagerung	3
OP zur Shunt-Anlage	2
Punktion zur Drainagen-Anlage	2
OP bei CED	1
Punktion zur SPBK-Anlage	1
Endoskopie bei Tumorfistel	1
Endoskopie zur Stentanlage	1
Endoskopie bei Stenose	1
Endoskopie zur PEJ-Anlage	1
Gesamt	112

„DDP“: Dünndarmperforation, „OP“: Operation, „CED“: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, „HIPEC“: hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie, „PIPAC“: Pressurized intraperitoneal Aerosol Chemotherapy, „SPBK“: suprapubischer Blasenkatheter, „PEJ“: perkutane endoskopische Jejunostomie

3.2.1.2. Genese Kategorie 2 (traumatisch/akzidentiell)

Von den N=12 Fällen mit traumatischer Genese waren N=10 im Rahmen eines PKW-Unfalls entstanden. Dabei handelte es sich bei N=9 Fällen um stumpfe Bauchtraumata und bei N=1 Fall um eine Durchspießung des Abdomens durch einen Ast. Bei einem Patienten N=1, der als Fußgänger verunglückt ist, wurde eine DDP diagnostiziert. Bei einem weiteren Fall war die DDP im Rahmen eines Gewaltdelikts mit multiplen Messerstichverletzungen entstanden.

3.2.1.3. Genese Kategorie 3 (Fremdkörper-bedingt)

Bei N=5 Fällen wurde die DDP durch Fremdkörper verursacht. Bei N=2 Fällen handelte es sich um verschluckte Fremdkörper, einmal um eine Fischgräte und einmal um einen

Ergebnisse

Schaschlikspieß. Bei N=2 Fällen waren Sondenplatten einer PEJ- bzw. PEG-Sonde für die DDP verantwortlich. Bei N=1 Fall wurde ein Ileus und in der Folge die DDP durch einen Bezoarkonvolut verursacht.

3.2.1.4. Genese Kategorie 4 (Divertikel-bedingt)

Bei N=12 Fällen wurde die DDP durch ein perforiertes Divertikel verursacht. Bei N=1 Fall war das Divertikel im Duodenum, bei N=8 Fällen im Jejunum und bei N=3 Fällen im Ileum angesiedelt. Eine gedeckte Perforation lag bei N=6 Fällen vor, eine offene Perforation bei N=6 Fällen. Bei N=2 Fällen handelte es sich um perforierte Meckel-Divertikel.

3.2.1.5. Genese Kategorie 5 (Ischämisch bedingt)

Bei N=55 Fällen war die DDP durch eine verminderte Durchblutung der Darmwand verursacht. Die Ischämie war bei N=14 Fällen die Folge einer Mesenterialgefäß-Ischämie, in N=12 Fällen Folge einer inkarzerierte Narben- oder Nabel-Hernie und in N=8 Fällen im Rahmen eines Ileus entstanden. Einzelne Fälle traten durch Darm-Torquierungen, nach langwieriger Reanimation oder sekundär nach Voroperationen oder iatrogenen Verletzungen von Blutgefäßen auf. Bei N=11 Fällen blieb die genaue Genese unklar, allerdings zeigte sich in der pathologischen Untersuchung des Dünndarm-Resektats das Bild einer ischämisch bedingten DDP.

3.2.1.6. Genese Kategorie 6 (Tumor-bedingt)

Durch Tumoren verursacht waren die DDP bei N=45 Fällen. Hierbei wurden sowohl Primärtumoren im Darm, Infiltrationen aus Tumoren aus Nachbarorganen, Metastasen im Darm sowie Peritonealkarzinose-Herde gewertet, die zur DDP geführt haben.

Tabelle 20: Übersicht über DDP-verursachende Tumoren

Tumorgruppe	Anzahl
Lymphome	9
Gynäkologische Tumoren	Ursprung 4x Ovarien, 2x Uterus, 2x Cervix und 1x Mamma-CA
Darm-Tumoren	Ursprung 5x GIST, 1x NET, 2x Colon
Metastasen von Haut-Tumoren	4
Nierenzell-CA	4
Pankreas-CA	3
Gallenblasen-/ganges-CA	3
Peritoneal-Karzinose	3
Metastasen Bronchial-CA	2

„CA“: Karzinom, „GIST“: Gastrointestinaler Stoma-Tumor, „NET“: Neuroendokriner Tumor

Ergebnisse

3.2.1.7. Genese Kategorie 7 (entzündliche Genese)

Bei N=22 Fällen war die DDP durch eine Entzündung verursacht. Bei N=10 der Fälle lag der Entzündung ein MC zu Grunde. In N=5 Fällen trat die DDP 6 Monate bis 5 Jahre nach einer vorangegangenen Operation im Bereich der alten Anastomose auf und wurde als chronisch-entzündlich verursachte DDP gewertet. In N=6 Fällen blieb der Grund für die DDP unklar, allerdings wurde in der pathologischen Untersuchung des Resektats ein entzündlicher Ursprung beschrieben.

3.2.1.8. Genese Kategorie 8 (kryptogen)

Bei N=4 Fällen von N=3 Patient/-innen in der Kategorie „kryptogen“ ist die Ursache für die DDP nicht final geklärt. Bei einem Patienten handelte es sich um eine spontane DDP unklarer Ursache, für die weder während der Operation noch in der Pathologie ein Hinweis auf die Genese gefunden werden konnte. Bei dem zweiten Patienten trat die DDP während der stationären Behandlung einer Pneumonie auf, wurde zunächst konservativ behandelt und bei Wiedervorstellung des Patienten einen Monat später mit einer Drainagen-Anlage therapiert. Im Fall des dritten Patienten handelte es sich um mehrere DDP und multiplen gastrointestinalen Blutungsereignisse bei einer Granulomatosis mit Polyangiitis als Grunderkrankung.

3.2.2. Symptomatik

Zur Auswertung der Symptomatik der Patient/-innen wurde jedes in den Akten beschriebene Symptom vor Behandlung der DDP erfasst und mit Hilfe von Mehrfachantwortensets ausgewertet. Wie in der Fallzusammenfassung in Tabelle 21 erkennbar ist, waren bei N=60 (22,5%) Fällen keine Symptome aufgetreten oder dokumentiert. Somit konnte bei N=207 (77,5%) Fällen insgesamt N=384 Symptome erfasst werden, die sich wie in Tabelle 22 dargestellt verteilten. Abdominelle Schmerzen traten als Leitsymptom bei 65,1% aller erhobenen Fälle bzw. 84,1% der Fälle, deren DDP vor der Behandlung symptomatisch wurden, auf. In Tabelle 23 sind die Symptome nach den einzelnen Genese-Kategorien aufgeschlüsselt. In Kategorie 1b fielen bei über einem Drittel der Fälle (34,7%) veränderte Drainagen-Flüssigkeit oder Wundsekret auf.

Ergebnisse

Tabelle 21: Übersicht Mehrfachantwortentest Symptomatik

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Symptome	207	77,5%	60	22,5%	267	100,0%

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung Symptome

Symptome		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Symptome	abdominelle Schmerzen	174	45,3%	84,1%
	Erbrechen/Übelkeit	43	11,2%	20,8%
	Obstipation	16	4,2%	7,7%
	Fieber	12	3,1%	5,8%
	Drainagen-Flüssigkeit / Wundsekret auffällig	33	8,6%	15,9%
	AZ-Verschlechterung	44	11,5%	21,3%
	Sepsis	20	5,2%	9,7%
	Peritonitis	35	9,1%	16,9%
	Blutungszeichen	7	1,8%	3,4%
Gesamt		384	100,0%	185,5%

Ergebnisse

Tabelle 23: Symptomatik in den einzelnen Genese-Kategorien

Symptome	Antworten N									
	Genese-Kategorie									
	1a	1b	2	3	4	5	6	7	8	Gesamt
abdominelle Schmerzen	2	51	3	4	11	46	34	20	3	174
Erbrechen/Übelkeit	0	13	0	1	2	12	11	4	0	43
Obstipation	1	7	0	0	0	4	2	2	0	16
Fieber	0	2	0	2	1	2	2	2	1	12
Drainagen-Flüssigkeit/ Wundsekret auffällig	0	26	1	0	0	2	2	2	0	33
AZ-Verschlechterung	0	13	1	1	1	14	10	3	1	44
Sepsis	0	12	0	0	0	4	2	1	1	20
Peritonitis	0	18	1	0	0	6	7	3	0	35
Blutungszeichen	0	0	0	1	1	3	1	0	1	7
										384
Gesamt	2	69	3	4	11	52	40	22	4	207

„AZ“: Allgemeinzustand, Kategorie 1a: Iatrogene Perforation, unmittelbar therapiert, Kategorie 1b: Iatrogene Perforation mit Zeitverzögerung diagnostiziert, Kategorie 2: Traumatische Genese, Kategorie 3: Fremdkörper-bedingte Genese, Kategorie 4: Divertikel-bedingte Genese, Kategorie 5: Ischämische Genese, Kategorie 6: Tumor-bedingt, Kategorie 7: entzündliche Genese, Kategorie 8: kryptogene Genese

3.2.3. Diagnostik

Zur Diagnosesicherung der DDP wurden unterschiedliche Verfahren verwendet. Bei N=204 Fällen wurden die diagnostischen Verfahren erhoben (vgl. Tabelle 24). Am häufigsten (in N=168 (62,9%) Fällen) wurde eine CT zur Diagnosesicherung verwendet (vgl. Tabelle 25). In N=122 Fällen wurde ausschließlich eine CT zur Diagnosestellung durchgeführt. In N=24 Fällen wurde die Entscheidung zur Therapie lediglich nach Auffinden von veränderter Drainagen-Flüssigkeit gefällt. Bei N=63 Fällen konnten keine Daten zu Diagnosesicherung erhoben werden oder die DDP war intraprozedural entstanden und wurde ohne weitere Diagnostik therapiert.

Tabelle 24: Übersicht Mehrfachantwortentest Diagnostik

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Diagnostik	204	76,4%	63	23,6%	267	100,0%

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung Diagnostik

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Diagnostik	Labor	42	16,0%	20,6%
	Sonografie	14	5,3%	6,9%
	CT	168	64,1%	82,4%
	Röntgen	3	1,1%	1,5%
	Drainagen-Flüssigkeit	33	12,6%	16,2%
	Endoskopie	2	0,8%	1,0%
Gesamt		262	100,0%	128,4%

„CT“: Computertomografie

3.3. Therapiebezogene Daten

3.3.1. Überblick

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Therapieoptionen, die in der Kohorte zur Anwendung kamen. In N=226 (84,6%) Fällen wurde die DDP in einer OP mit Laparotomie therapiert, davon bei N=25 (9,3%) Fällen in der gleichen OP, in der die Perforation auch entstanden ist. In N=201 (75,3%) Fällen wurde die Laparotomie zur Therapie einer im Voraus entstandenen DDP durchgeführt. Insgesamt war bei Operationen in N=72 (27%) der Fälle eine Übernähung die Methode der Wahl und in N=154 (57,7%) Fällen eine Segmentresektion. Laparoskopisch wurden N=7 (2,6%) der DDP therapiert, davon war N=1 Fall (0,3%) in derselben Prozedur entstanden. Insgesamt wurde bei N=2 Fällen die DDP laparoskopisch übernäht und bei N=5 Fällen laparoskopisch eine Segmentresektion durchgeführt. In N=19 (7,1%) der Fälle waren die DDP bei einer Laparoskopie entstandenen oder diagnostizierten Perforationen und mittels Konversionslaparotomie therapiert, davon N=12 mittels Übernähung und N=7 mittels Segmentresektion des perforierten Darmabschnittes.

Von den N=267 Fällen wurden N=3 Fälle (1,1%) endoskopisch therapiert. Alle drei Perforationen wurden mittels Clips verschlossen. Bei N=2 Fällen war die Perforation in derselben Prozedur aufgetreten, in der sie auch therapiert wurde, bei N=1 Fall war die DDP bei einer Endoskopie in einem auswärtigen Krankenhaus aufgetreten und die Patientin daraufhin zur Therapie ans UKT verlegt worden.

Ergebnisse

Bei N=3 Fällen (1,1%) wurde zur Therapie der DDP eine CT-gesteuerte Drainage angelegt. Davon waren N=2 Fälle auf Grund eines metastasierten Tumors nicht mehr operabel und N=1 Fall zeigte bei gedeckter Perforation mit Abszessbildung wenig Symptome in sonst gutem Allgemeinzustand, sodass auf eine operative Therapie verzichtet wurde.

Eine konservative Behandlung wurde in N=9 Fällen (3,4%) angewandt. Dabei wurde einem Patienten einen Monat später nach erneuter Klinikeinweisung eine Drainage interventionell eingelegt. Eine betagte Patientin verweigerte mit 93 Jahren die operative Behandlung und verstarb am Tag darauf an den Folgen einer Darmischämie. Weitere fünf Patient/-innen hatten DDP aufgrund von Tumoren oder Metastasen, die nicht endoskopisch oder chirurgisch behandelbar waren. Die konservative Therapie erfolgte als Best-Supportive-Care-Maßnahme. Bei einem Patienten trat die DDP bei chronischer Cholezystitis auf, der Patient wurde konservativ behandelt und in ein anderes Krankenhaus verlegt. Bei einem Patienten trat die DDP endoskopisch verursacht bei einem Yamakawa-Wechsel auf. Da der Patient sich in einem stabilen Allgemeinzustand befand, wurde er konservativ behandelt und nach N=4 Tagen asymptomatisch nach Hause entlassen.

Tabelle 26: Art der Therapie

	N	%
OP Laparotomie Übernähung	72	27
OP Laparotomie Segmentresektion	154	57,7
OP Konversionslaparotomie Übernähung	12	4,5
OP Konversionslaparotomie Segmentresektion	7	2,6
OP Laparoskopisch Übernähung	2	0,7
OP Laparoskopisch Segmentresektion	5	1,9
Drainagen-Anlage	3	1,1
Endoskopische Therapie Clip	3	1,1
Konservativ	9	3,4

Ergebnisse

Tabelle 27: Therapiearten nach Genese-Kategorien

Art der Therapie	Genese-Kategorie								
	Anzahl								
	1a	1b	2	3	4	5	6	7	8
Laparotomie Segmentresektion	9	32	6	2	9	42	36	18	0
Laparotomie Übernähung	16	35	5	1	1	7	2	3	2
Konversionslaparotomie Übernähung	7	2	1	1	0	1	0	0	0
Konversionslaparotomie Segmentresektion	1	4	0	0	0	2	0	0	0
Laparoskopie Übernähung	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Laparoskopie Segmentresektion	0	0	0	1	2	2	0	0	0
Endoskopie Clip	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Endoskopie EUDT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drainagen-Anlage	0	0	0	0	0	0	2	0	1
Konservativ	1	0	0	0	0	1	5	1	1

Kategorie 1a: Iatrogene Perforation, unmittelbar therapiert, Kategorie 1b: Iatrogene Perforation mit Zeitverzögerung diagnostiziert, Kategorie 2: Traumatische Genese, Kategorie 3: Fremdkörper-bedingte Genese, Kategorie 4: Divertikel-bedingte Genese, Kategorie 5: Ischämische Genese, Kategorie 6: Tumor-bedingt, Kategorie 7: entzündliche Genese, Kategorie 8: kryptogene Genese

3.3.2. Therapie in Kategorie 1 (iatrogen)

Von den N=112 Fällen mit iatrogen verursachter DDP wurden, wie in Tabelle 27 ersichtlich, N=37 unmittelbar nach Entstehen der DDP therapiert (Kategorie 1a) und N=75 mit Zeitverzögerung (Kategorie 1b).

In Kategorie 1a waren N=23 Fälle bei Laparotomien entstanden und konnten in derselben OP therapiert werden. In N=8 Fällen war die DDP bei laparoskopischen Eingriffen entstanden. In N=7 Fällen wurde zur Therapie eine Konversionslaparotomie durchgeführt, wobei die DDP in N=6 Fällen übernährt und in N=1 Fall reseziert wurde. Bei N=1 Fall konnte die DDP laparoskopisch übernährt werden. Weitere N=6 DDP waren in endoskopischen Prozeduren entstanden. Davon wurden N=2 Fälle in einer Operation mit Laparotomie therapiert, N=1 Fall mit einer Konversionslaparotomie und N=1 Fall konservativ. Bei N=2 Fällen konnte die DDP endoskopisch mit Through-the-Scope-Clips, sogenannten Hämooclips, verschlossen werden.

Von den N=75 Fällen in Kategorie 1b, deren DDP mit Zeitverzögerung detektiert wurde, wurden N=67 offen mittels Laparotomie operiert. Bei N=35 Fällen davon wurde die DDP übernährt, bei N=32 Fällen wurde das betroffene Dünndarmsegment reseziert. Bei N=6 Fällen wurde primär eine Laparoskopie und im Verlauf der OP eine Konversionslaparotomie zur Therapie des perforierten Darmabschnittes durchgeführt. Von den N=6 Fällen wurden N=2

Ergebnisse

DDP übernäht und N=4 reseziert. Bei N=1 Fall wurde die DDP laparoskopisch übernäht. Bei N=1 Fall wurde die DDP endoskopisch diagnostiziert und mittels OTSC-Clip verschlossen.

3.3.3. Therapie in Kategorie 2 (traumatisch/akzidentiell)

Bei allen N=12 Fällen in Kategorie 2 wurde eine Operation als Therapiemethode gewählt. Bei N=11 Fällen wurde primär die Laparotomie vorgenommen, bei N=1 Fall wurde zunächst eine Laparoskopie durchgeführt, im Verlauf eine Konversionslaparotomie durchgeführt und die DDP übernäht. Bei den Patient/-innen, die primär laparotomiert wurden, wurden N=5 DDP durch eine Übernähung und N=6 DDP durch eine Segmentresektion therapiert.

3.3.4. Therapie in Kategorie 3 (Fremdkörper-bedingt)

In Kategorie 3 wurde N=3 Fälle mittels Laparotomie therapiert, davon N=1 Fall durch eine Übernähung der DDP und N=2 Fälle durch eine Segmentresektion. Bei einem 60-jährigen Patienten mit einer Schaschlikspieß-bedingten DDP konnte laparoskopisch das perforierte Dünndarmsegment reseziert werden. Bei einem 65-jährigen Patienten mit einer Fischgräten-bedingten DDP wurde nach frustraner Laparoskopie auf eine Laparotomie konvertiert und das Ileum im Bereich der Perforation zweireihig übernäht.

3.3.5. Therapie in Kategorie 4 (Divertikel-bedingt)

Von N=12 Fällen mit Divertikel-bedingter DDP wurde bei N=10 Fällen eine Laparotomie als primäre Therapie gewählt. Bei N=9 Fällen wurde ein Dünndarmsegment reseziert, bei N=1 Fall wurde die DDP übernäht. Bei N=2 Fällen wurde laparoskopisch therapiert und das perforierte Divertikel reseziert. Hierbei handelte es sich um eine Patientin mit ileal perforiertem Meckeldivertikel und eine Patientin mit perforiertem Jejunaldivertikel.

3.3.6. Therapie in Kategorie 5 (ischämisch bedingt)

Von den N=55 Fällen mit einer DDP ischämischer Genese wurden N=49 Fälle laparotomiert. Bei N=7 Fällen wurde die DDP übernäht und bei N=42 Fällen reseziert. Bei N=3 Fällen wurde nach frustraner Laparoskopie auf eine Laparotomie konvertiert und bei N=1 Fall eine Übernähung und bei N=2 Fällen eine Segmentresektion als Therapie gewählt. Bei N=2 Fällen wurde die DDP laparoskopisch reseziert. Ein Fall wurde konservativ behandelt.

3.3.7. Therapie in Kategorie 6 (Tumor-bedingt)

Von den N=45 Fällen mit einer Tumor-bedingten DDP wurden N=38 Fälle operativ therapiert. In all diesen Fällen wurde eine Laparotomie gewählt, es wurden N=2 DDP übernäht und N=36 mittels Segmentresektion therapiert. In N=7 Fällen konnte die DDP nicht sinnvoll operativ versorgt werden. Von diesen Fällen wurden N=2 mittels CT-gesteuerter Drainagen-Anlage behandelt und N=5 Fälle konservativ.

3.3.8. Therapie in Kategorie 7 (entzündliche Genese)

Von den N=22 Fällen mit einer entzündlich-bedingten DDP wurden N=21 Fälle in einer Operation mit Laparotomie therapiert. Davon wurden N=3 DDP übernäht und in N=18 Fällen das betroffene Darmsegment reseziert. Eine konservative Behandlung erhielt N=1 Fall.

3.3.9. Therapie in Kategorie 8 (kryptogen)

Von den N=4 Fällen mit kryptogener Genese wurden N=2 Fälle laparotomiert und jeweils einmal mittels Übernähung und einmal mittels Segmentresektion des betroffenen Dünndarmabschnittes behandelt. Einem weiteren Fall wurde eine Drainage angelegt und ein Fall wurde konservativ behandelt.

3.3.10. Dauer bis zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung in Kategorie 1b

Die Dauer bis zur Diagnosestellung und Behandlung der DDP unterscheidet sich zwischen den Kategorien. In Kategorie 1a wurde die DDP unmittelbar bei Auftreten detektiert und ohne Zeitverzögerung therapiert. In Kategorie 2 wurde in allen Fällen nach der Einlieferung in die Klinik und notwendiger Schockraum-Diagnostik unverzüglich operiert. In Kategorie 3, Kategorie 4, Kategorie 5 und Kategorie 6 ist nicht genau abzugrenzen wann die DDP auftrat und wie lange es bis zur Symptomentwicklung und daraufhin bis zur Diagnosestellung und Therapie dauerte.

In Kategorie 1b wurde die DDP nicht unmittelbar, sondern mit Zeitverzögerung diagnostiziert und behandelt (vgl. Tabelle 28). Bei N=6 Fällen konnten auf Grund von Zuverlegungen aus anderen Kliniken keine Daten dazu erhoben werden. Bei den anderen N=69 Fällen lag der Durchschnitt vom Auftreten der Dünndarmperforation bis zur Diagnosestellung und Behandlung bei 5,4 Tagen mit einer Streuung von 0-21 Tagen (vgl. Abbildung 17). Der Median lag bei 4 Tagen, die Standardabweichung bei 4,7.

Ergebnisse

Tabelle 28: Dauer bis zur Diagnosestellung in Kategorie 1b

Tage seit Vorprozedur

N	Gültig	69
	Fehlend	6
Mittelwert		5,4
Median		4,0
Std.-Abweichung		4,7
Minimum		0
Maximum		21

*Art der Genese = Kategorie 1b: Iatrogene Genese,
Perforation nicht unmittelbar therapiert*

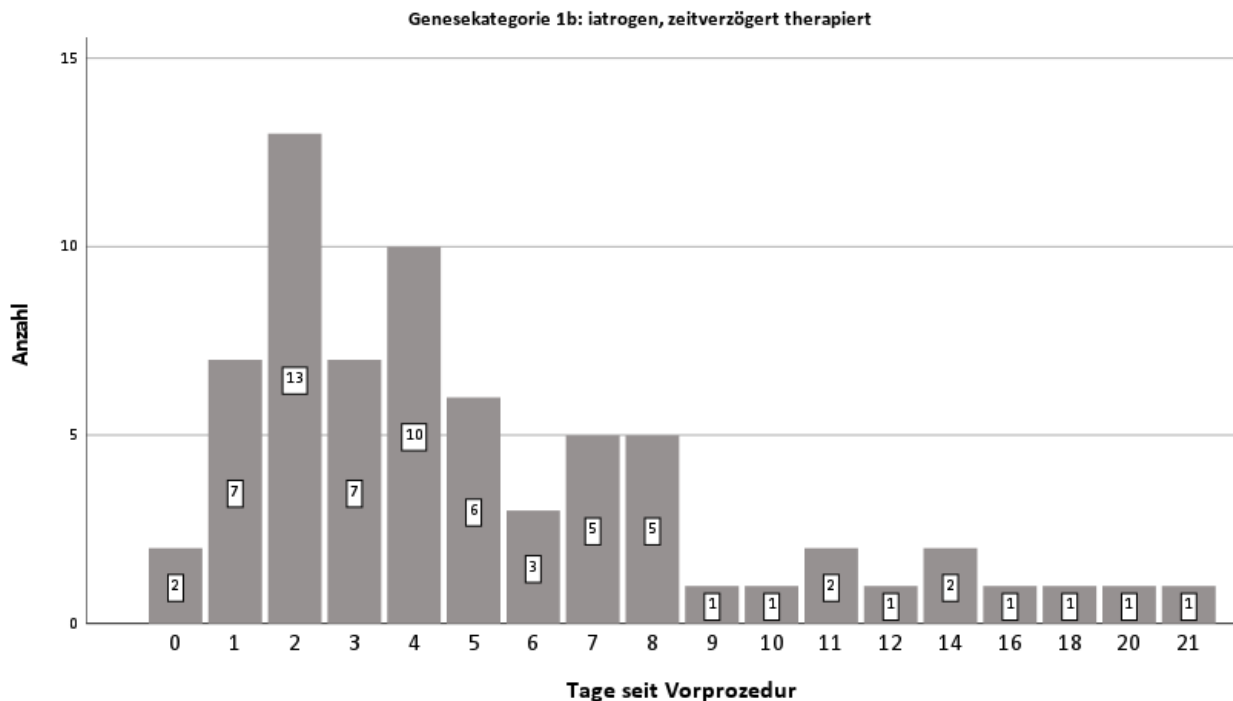


Abbildung 17: Dauer bis zur Diagnosestellung der Dünndarmperforation in Kategorie 1b

3.4. Outcome

Das Outcome des Patient/-innenkollektives wurde anhand von Krankenhausliegedauer, Komplikationsrate und Mortalität untersucht. Die Krankenhausliegedauer wurde unterteilt in allgemeine und intensivmedizinische Behandlungszeit. Die Komplikationsrate wurde mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDK) erfasst. Zusätzlich wurde die Kurzdarmrate sowie die innerklinische Mortalität erhoben.

Ergebnisse

3.4.1. Krankenhausliegedauer

Die durchschnittliche Krankenhausliegedauer der Patient/-innen lag, wie in Tabelle 29 zu sehen ist, bei 24,6 Tagen (bei einer Streuung von 1-270 Tagen). Auf der Intensivstation wurden die Patient/-innen im Mittel 8,7 Tage (bei einer Streuung von 0-206 Tagen) betreut. Wird lediglich die Zeit nach Diagnosestellung und Therapie der DDP betrachtet, beträgt die durchschnittliche Länge des Klinikaufenthaltes 21,2 Tage (bei einer Streuung von 1-235 Tagen), wovon im Schnitt 7,3 Tage auf der Intensivstation verbracht wurden. Insgesamt wurden N=41 Patient/-innen während der Dauer ihrer Genesung in andere Kliniken verlegt. Die Liegedauer in anderen Krankenhäusern wurde nicht miterfasst und fließt nicht in die Auswertung ein.

Tabelle 29: Liegedauer in Tagen Gesamtkohorte

	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
Tage im Krankenhaus gesamt	24,6	14,0	30,7	1	270
Tage auf Intensivstation gesamt	8,7	2,0	18,7	0	206
Tage im Krankenhaus nach Perforation	21,2	13,0	26,9	1	235
Tage auf Intensivstation nach Perforation	7,3	1,0	16,0	0	171

Bezogen auf die Gesamtkohorte: N=267

Wie bereits in Tabelle 28 in Kapitel 3.3.10. gezeigt wurde, kam es insbesondere in Kategorie 1b nicht unmittelbar, sondern im Durchschnitt 5,4 Tage nach der DDP zur Diagnosestellung und Therapie. In Tabelle 30 und Tabelle 31 ist der Unterschied der Krankenhausliegedauer zwischen den Fällen aus Kategorie 1b (Tabelle 30) und den restlichen, ohne größere Zeitverzögerung therapierten Fällen (Tabelle 31), zu sehen. In Kategorie 1b betrug die durchschnittliche Gesamtliegedauer 36,4 Tage (bei einer Streuung von 3-270 Tagen). Bei den anderen Fällen lag sie im Mittel lediglich bei 20,0 Tagen (bei einer Streuung von 1-192 Tagen). Auch die benötigte intensivmedizinische Behandlungsdauer unterschied sich: So verbrachten die Fälle aus Kategorie 1b im Schnitt 14,5 Tage auf der Intensivstation, die Fälle der anderen Kategorien mit 6,4 Tagen nicht einmal halb so lange.

Um zu überprüfen, ob die Liegedauer der Fälle aus Kategorie 1b signifikant höher war als die der restlichen, rascher diagnostizierten DDP, wurde ein nichtparametrischer Test für unabhängige Stichproben gewählt. Tabelle 32 und Abbildung 18 zeigen die Auswertungen des durchgeführten Mann-Whitney-U-Test. Es ist zu erkennen, dass in allen Subgruppen „Liegedauer im Krankenhaus gesamt“ ($p < 0,001$), „Liegedauer im Krankenhaus nach Perforation“ ($p < 0,001$) und Liegedauer auf Intensivstation gesamt“ ($p < 0,001$) und „Liegedauer

Ergebnisse

auf Intensivstation nach Perforation“ ($p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied der Liegezeit zwischen den Fällen aus Kategorie 1b und der Gesamtheit der anderen Kategorien besteht. Patient/innen mit zeitverzögert diagnostizierten DDP aus Kategorie 1b lagen signifikant länger im Krankenhaus als Patient/-innen der anderen Kategorien. Zu erkennen ist dieser Unterschied auch in den Boxplots in Abbildung 18.

Tabelle 30: Liegedauer in Kategorie 1b

	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
Tage im Krankenhaus gesamt	36,4	26,0	39,1	3	270
Tage auf Intensivstation gesamt	14,5	6,0	27,0	0	206
Tage im Krankenhaus nach Perforation	29,3	20,0	34,3	1	235
Tage auf Intensivstation nach Perforation	11,4	4,0	23,0	0	171

Bezogen auf die N=75 Fälle aus Kategorie 1b: Iatrogene Genese, Perforation nicht unmittelbar therapiert

Tabelle 31: Liegedauer in den anderen Kategorien (außer 1b)

	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum
Tage im Krankenhaus gesamt	20,0	12,0	25,4	1	192
Tage auf Intensivstation gesamt	6,4	1,0	13,5	0	87
Tage im Krankenhaus nach Perforation	18,0	11,0	22,8	1	186
Tage auf Intensivstation nach Perforation	5,7	1,0	11,9	0	81

Bezogen auf die N=192 Fälle aus Kategorie 1a: Iatrogene Perforation, unmittelbar therapiert, Kategorie 2: Traumatische Genese, Kategorie 3: Fremdkörper-bedingte Genese, Kategorie 4: Divertikel-bedingte Genese, Kategorie 5: Ischämische Genese, Kategorie 6: Tumor-bedingte Genese, Kategorie 7: entzündliche Genese, Kategorie 8: kryptogene Genese.

Tabelle 32: Mann-Whitney-U-Test Liegedauer in Subgruppen

Teststatistiken

	Liegedauer Krankenhaus gesamt	Liegedauer IST gesamt	Liegedauer Krankenhaus nach DDP	Liegedauer ITS nach DDP
Mann-Whitney-U-Test	4230,5	4657,0	4964,0	5338,5
Wilcoxon-W	22758,5	23185,0	23492,0	23866,5
Z	-5,239	-4,562	-3,946	-3,350
p-Wert (Asymptotische Signifikanz, 2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

“ITS”: Intensivstation, “DDP”: Dünndarmperforation

Ergebnisse

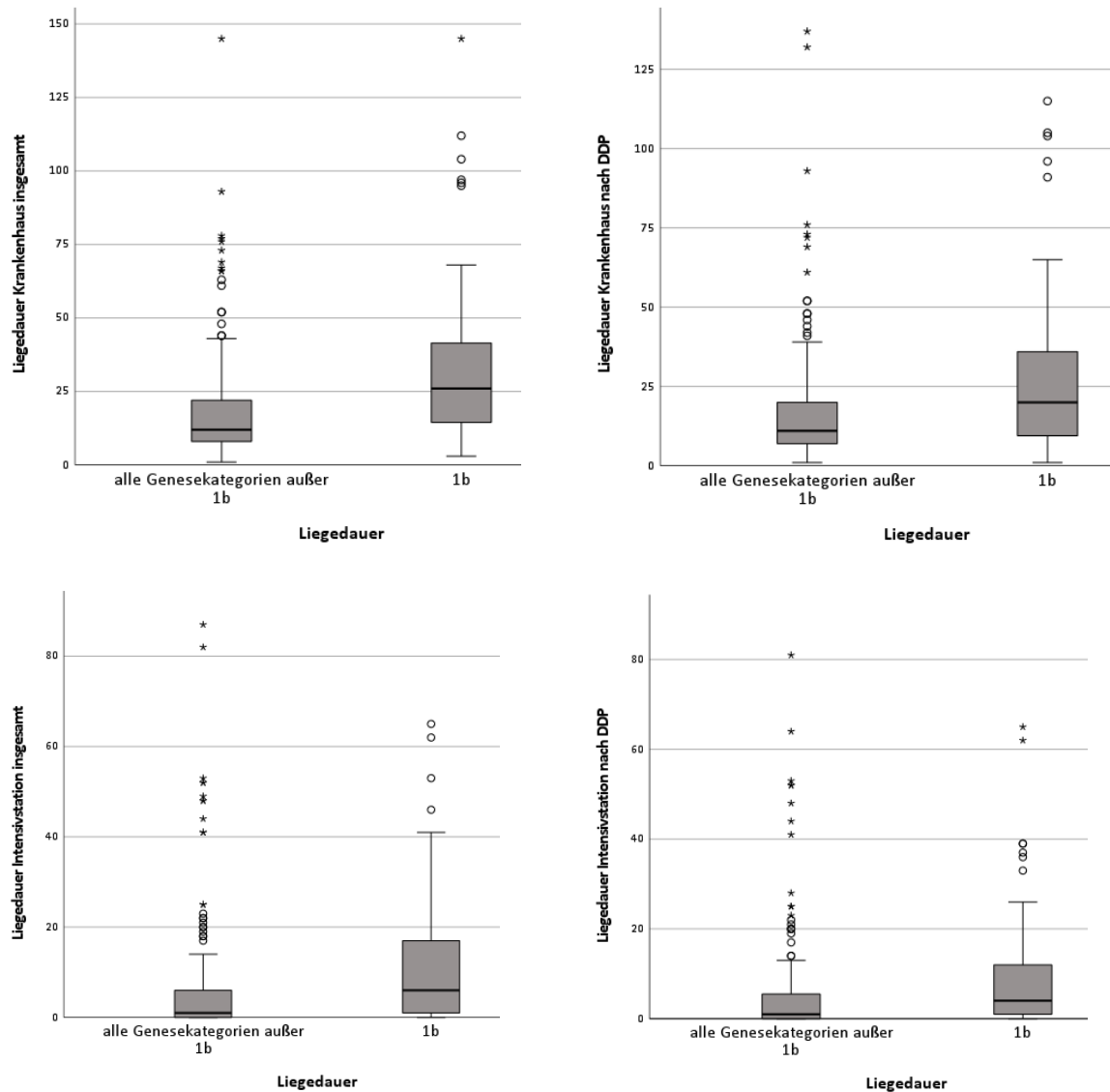


Abbildung 18: Boxplots für unterschiedliche Liegedauer der Subgruppen (links oben: „Liegendauer Krankenhaus gesamt“, rechts oben: „Liegendauer Krankenhaus nach Perforation“, links unten: „Liegendauer Intensivstation gesamt“, rechts unten: „Liegendauer Intensivstation nach Perforation“)

3.4.2. Komplikationsrate

Mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDK) wurden die postoperativen Komplikationen für die 30 Tage nach dem Eingriff, bei dem die DDP therapiert wurde, eingeteilt (vgl. Tabelle 5). Wie in Abbildung 19 zu erkennen ist, zeigten N=90 Fälle einen unkomplizierten Genesungsverlauf (33,8%) entsprechend der Stufe 1 der CDK. Auf eine spezielle pharmakologische Behandlung mit Antibiotika, Bluttransfusionen oder parenteraler Ernährung waren N=27 Fälle (10,2%) angewiesen (CDK-Kategorie 2). Bei insgesamt N=31 Fällen (11,6%) war eine chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention nötig (CDK-

Ergebnisse

Kategorie 3), davon bei N=9 Fällen ohne (CDK-Kategorie 3a) und bei N=22 Fällen mit Vollnarkose (CDK-Kategorie 3b). Insgesamt mussten N=86 Fälle (32,3%) auf der Intensivstation behandelt werden (CDK-Kategorie 4), davon N=24 Fälle mit Single-Organversagen (Stufe 4a) und N=58 Fälle mit Multiorganversagen (CDK-Kategorie 4b). Bei N=4 Fällen war nicht zu differenzieren, welcher Subgruppe aus CDK-Kategorie 4 sie angehörten. In den 30 Tagen nach der Therapie der DDP verstarben N=33 Patient/-innen (12,4%, CDK-Kategorie 5). Zu beachten ist, dass bei Patient/-innen, die in andere Kliniken verlegt wurden, für die Beurteilung der CDK-Kategorien nur die Zeit im Universitätsklinikum Tübingen einfluss. Tabelle 33 zeigt die Aufteilung der CDK-Stufen innerhalb der Genese-Kategorien.

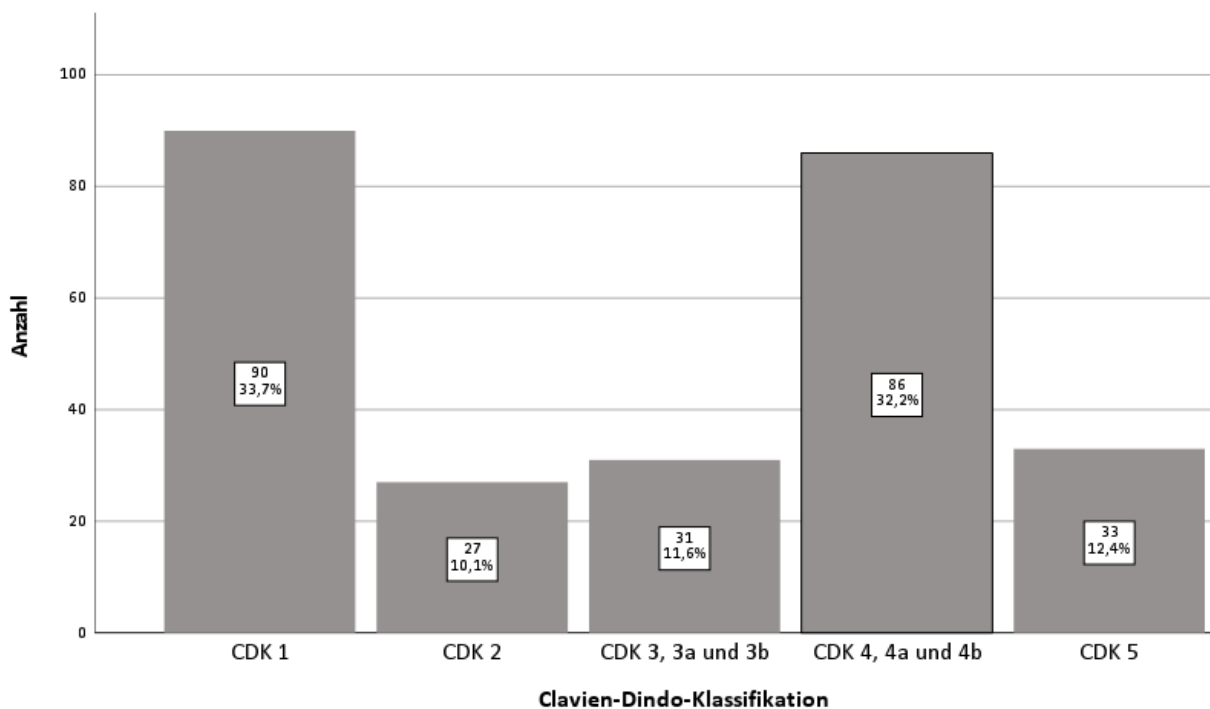


Abbildung 19: Aufteilung in Clavien-Dindo-Klassen

Ergebnisse

Tabelle 33: Clavien-Dindo-Klassifikation unterteilt nach Art der Genese

CDK-Kategorie	Genese-Kategorie								
	1a	1b	2	3	4	5	6	7	8
CDK 1	19	17	3	5	8	11	15	11	1
CDK 2	4	6	0	0	1	4	10	2	0
CDK 3, 3a und 3b	6	9	1	0	1	6	6	1	1
CDK 4, 4a und 4b	6	34	7	0	2	21	8	7	1
CDK 5	2	9	1	0	0	13	6	1	1

Kategorie 1a: Iatrogene Perforation, unmittelbar therapiert, Kategorie 1b: Iatrogene Perforation mit Zeitverzögerung diagnostiziert, Kategorie 2: Traumatische Genese, Kategorie 3: Fremdkörper-bedingte Genese, Kategorie 4: Divertikel-bedingte Genese, Kategorie 5: Ischämische Genese, Kategorie 6: Tumor-bedingt, Kategorie 7: entzündliche Genese, Kategorie 8: kryptogene Genese

3.4.2.1. Septischer Schock

Ein septischer Schock trat bei N=71 (26,6%) Fällen von N=70 Patient/-innen auf. Auf Grund mangelnder angegebener Vitalparameter konnte keine Erhebung mittels (Q-)Sofa-Score stattfinden. Stattdessen wurde als septischer Schock gewertet, wenn die Diagnose im Verlegungsbrief der Intensivstation aufgeführt wurde. Das mittlere Alter der Patient/-innen mit einem so dokumentiertem septischem Schock lag bei 66,6 Jahren. Von den N=71 Fällen mit septischem Schock waren N=3 aus Kategorie 1a, N=30 aus Kategorie 1b, N=1 aus Kategorie 2, N=21 aus Kategorie 5, N=8 aus Kategorie 6, N=6 aus Kategorie 7 und N=2 Fälle aus Kategorie 8. Insgesamt verstarben N=32 der Patient/-innen (45,1%) dieser Subgruppe.

Um zu überprüfen, ob die aus Kategorie 1b signifikant mehr Fälle einen septischen Schock entwickelten als in den restlichen, rascher diagnostizierten DDP, wurde ein nichtparametrischer Test für unabhängige Stichproben gewählt. Das Ergebnis ist signifikant ($p = 0,005$; $p < 0,05$) und ist in Tabelle 34 aufgezeigt.

Tabelle 34: Mann-Whitney-U-Test Septischer Schock

<i>Teststatistiken Septischer Schock</i>	
	Dauer in Tagen bis zur Diagnosestellung der DDP
Mann-Whitney-U-Test	5754,500
Wilcoxon-W	25060,500
Z	-2,821
p-Wert (Asymptotische Signifikanz, 2-seitig)	,005

Ergebnisse

3.4.2.2. Kurzdarm

Bei N=16 Fällen (6,0%) resultierte ein Kurzdarm. Hierzu wurde ebenfalls als funktioneller Kurzdarm gezählt, wenn auf Grund einer mangelnden Länge oder wegen eines hohen Stomas zu wenig Resorptionsfläche vorlag. Bei N=5 Fällen war die Ursache für den Kurzdarm ein hohes jejunales Stoma oder eine High-Output-Fistel. Bei N=11 Fällen waren Dünndarmresektionen die Ursache. Das mittlere Alter lag bei 62,6 Jahren. Aus Kategorie 1b zeigten N=6 Fälle einen Kurzdarm, aus Kategorie 5 insgesamt N=5 Fälle, N=3 Fälle traten in Kategorie 6 auf und je ein Fall in Kategorie 7 und Kategorie 8. Insgesamt waren N=10 der Fälle auf eine parenterale Ernährung angewiesen. Innerhalb des Klinikaufenthaltes verstarben N=3 der Patient-/innen (18,8% der Fälle) mit einem Kurzdarm.

3.4.3. Mortalität

Die Mortalität der Gesamtkohorte bezogen auf den gesamten Krankenhausaufenthalt lag mit N=38 bei 14,2 %. Unter den Verstorbenen waren jeweils N=19 männliche und weibliche Patient-/innen. Das mittlere Erkrankungsalter der Verstorbenen betrug 73,3 Jahre mit einer Streuung von 35-95 Jahren. Die Unterteilung nach Genese-Kategorien ist in Tabelle 35 aufgeführt. Mehr als die Hälfte der Fälle (N=20) verstarb innerhalb der ersten Woche. Die Überlebenszeit ist in Abbildung 20 aufgeführt. Insgesamt zeigten N=32 Fälle (84,2% der Verstorbenen) Symptome eines septischen Schocks.

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeitsrate der Subgruppen vorliegt. Die Sterblichkeit der Kategorie 1b ist zwar prozentual (vgl. Tabelle 35), aber nicht signifikant höher als die in Kategorie 1a. Die Mortalität in Kategorie 5 ist prozentual und signifikant höher als die in Kategorie 1a ($p = 0,008$; $p < 0,05$).

Ergebnisse

Tabelle 35: Genese-Kategorien und Altersdurchschnitt der verstorbenen Patient/-innen

		Anzahl Fälle Subgruppe	Anzahl Verstorbener	% der Subgruppe	Alter Mittelwert
Genese- Kategorie	1a	37	2	5,4	69
	1b	75	11	14,6	70
	2	12	1	8,3	35
	3	5	0	0	.
	4	12	0	0	.
	5	55	15	27,8	78
	6	45	7	15,6	75
	7	22	1	4,5	71
	8	4	1	25	71
Gesamt		267	38		73,3

Kategorie 1a: Iatrogene Perforation, unmittelbar therapiert, Kategorie 1b: Iatrogene Perforation mit Zeitverzögerung diagnostiziert, Kategorie 2: Traumatische Genese, Kategorie 3: Fremdkörper-bedingte Genese, Kategorie 4: Divertikel-bedingte Genese, Kategorie 5: Ischämische Genese, Kategorie 6: Tumor-bedingt, Kategorie 7: entzündliche Genese, Kategorie 8: kryptogene Genese

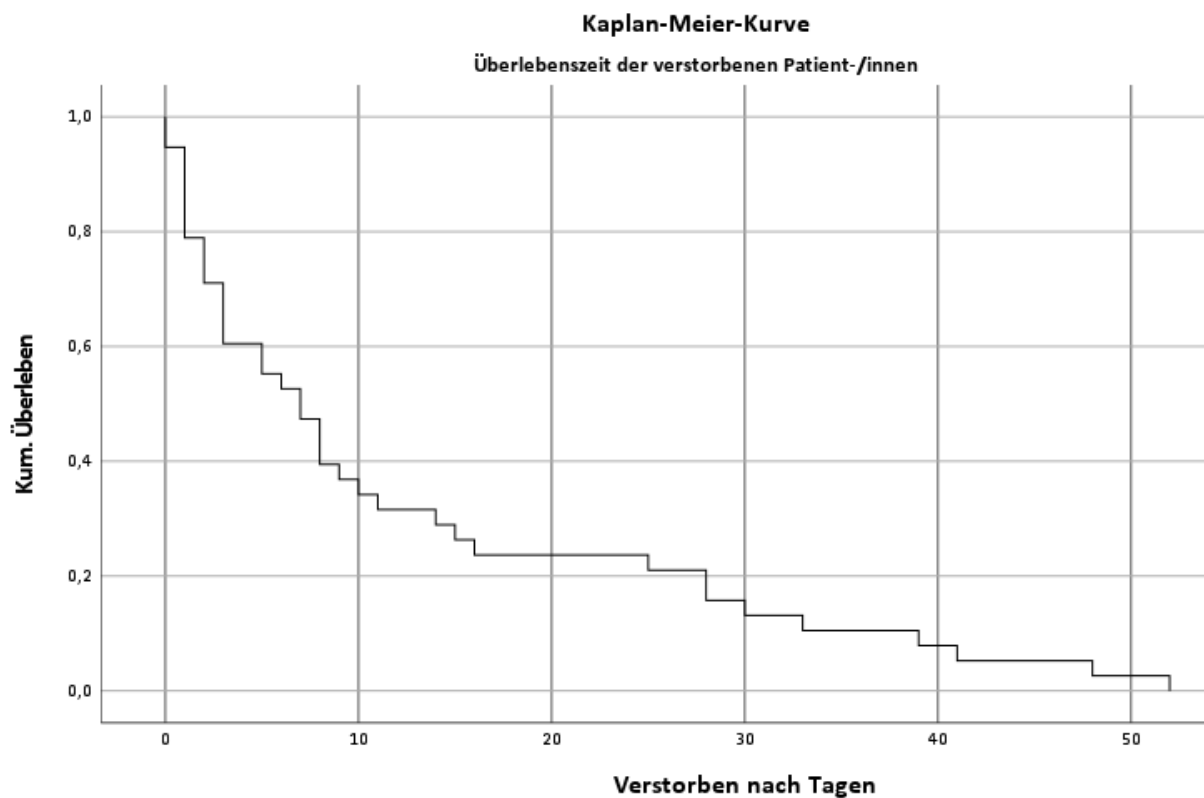


Abbildung 20: Überlebenszeit-Kurve der verstorbenen Patient/-innen

4. Diskussion

Die Ergebnisse werden im Folgenden in Zusammenhang zur aktuellen Literatur gestellt. Die Diskussion erfolgt anhand folgender Unterkapitel: Patient/-innenkollektiv, Krankheitsbezogene Ergebnisse, Therapie-bezogene Ergebnisse, Outcome, Limitationen der Arbeit, Schlussfolgerungen⁰ und die Beantwortung der zentralen Fragestellungen.

4.1. Diskussion des Patient/-innenkollektivs

4.1.1. Anzahl

Im Untersuchungszeitraum wurden N=267 Fälle von iatrogen oder traumatisch verursachten sowie spontan entstandenen DDP bei N=258 Patient/-innen dokumentiert und in die Analyse eingeschlossen. Es gibt Publikationen zu spontanen DDP^{13,54,114,115}, Ulkus-Perforationen^{84,116,117}, Untersuchungen zu Perforationen spezifischer Darmabschnitte^{18,118} und Ergebnisse zu einzelnen Therapiemethoden^{82,83,109,119}. Außerdem gibt es Publikationen zu Einzelfällen oder Fallserien.

Die gefundene Inzidenz von durchschnittlich 26,7 DDP pro Jahr sprechen für ein seltenes Krankheitsbild. Auch Kimchi et al. weisen in ihrer Untersuchung von spontanen DDP darauf hin, dass die Inzidenz mit 1:300000 oder 1:350000 sehr gering ist¹¹⁵.

In ihrer Diplomarbeit beobachtete Scharinger am Universitätsklinikum Graz innerhalb von 15 Jahren N=230 DDP unterschiedlicher Genese (39,1% spontan entstandene, 8,7% traumatisch bedingte und 52,1% iatrogen verursachte DDP, durchschnittlich 15,3 DDP pro Jahr), wobei sie lediglich den ICD-10 Code K63.1 (Darmperforationen) untersucht hat. In der vorliegenden Dissertation liegt die Verteilung bei 51,7% spontan entstandenen, 6,3% traumatisch bedingten und 41,9% iatrogen verursachten DDP. Der Unterschied in Anzahl und Verteilungsmuster könnte neben zufälliger Unterschiede und unterschiedlich hohem Patient-/innenaufkommen in den Kliniken darin begründet sein, dass acht weitere ICD-10 Codes zu Darmulzera, Divertikeln, Darmischämien und intraoperativen Verletzungen des Darmes untersucht wurden. Darüber hinaus unterstreichen alle Arbeiten, dass DDP insgesamt sehr selten sind.

Die genaue ist wegen des Fehlens einer spezifischen ICD-10 Codierung für iatrogen verursachte und intraprozedurale DDP schwierig weshalb die wirkliche Zahl an DDP noch höher liegen könnte. Van der Voort et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass etwa 58% der von ihnen

Diskussion

beschriebenen, iatrogen verursachten Darmverletzungen am Dünndarm auftraten und die meisten während der Untersuchung therapiert wurden ¹²⁰. Es ist zu vermuten, dass einige der unmittelbar in der entstandenen Prozedur therapierten DDP nicht codiert und damit nicht erfasst wurden, was dafürsprechen könnte, dass besonders die Zahl der iatrogen verursachten DDP höher liegen könnte.

4.1.2. Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Untersuchung ist annähernd gleichverteilt (50,2% männliche, 49,8% weibliche Patient/-innen). In anderen Studien zeigt sich ein ähnliches Bild ¹⁹, was vermuten lässt, dass die Genese von DDP wahrscheinlich nicht geschlechtsabhängig ist.

4.1.3. Alter

Die Häufigkeit von DDP nimmt mit dem Alter zu und ist vor allem eine Erkrankung der zweiten Lebensdekade. Andere Studien zeigen eine ähnliche Altersverteilung ^{54,110}. Die Unterschiede des Altersdurchschnittes in den Subgruppen sind durch die verschiedenen Ursachen der DDP erklärbar. Der Altersdurchschnitt in Kategorie 2 ist niedriger als die der anderen Subgruppen. Der Altersdurchschnitt bei traumatisch bedingten DDP lag in der vorliegenden Kohorte bei 43 Jahren. Das im Durchschnitt jüngere Patient/-innenkollektiv zwischen 35-43 Jahren bei traumatisch bedingten DDP bestätigen u.a. Studien von Fang et al. ⁸⁸ und Faria et al. ⁸⁶. Mit dem Alter nehmen begleitende Erkrankungen wie Arteriosklerose, Divertikel oder Tumorerkrankungen zu. Das Durchschnittsalter für eine akute Mesenterial-Ischämie liegt beispielsweise bei 68 Jahren ⁵⁹. Das erklärt das im Durchschnitt höhere Lebensalter bei DDP wegen der im Alter zunehmenden Ursachen.

4.1.4. Body-Mass-Index

Das Verteilungsmuster des Body-Mass-Index im vorhandenen Patient/-innenkollektiv ähnelt dem der deutschen Gesamtgesellschaft ¹²¹. In den vorliegenden Ergebnissen waren 8,1% der Fälle untergewichtig, 46,3% normalgewichtig, 28,4% übergewichtig und 17,5% adipös. Im Jahr 2015 waren 1,8% der Deutschen untergewichtig, 44,1% normalgewichtig, 35,9% übergewichtig und 18,1% adipös ¹²¹.

Übergewichtige und adipöse Patient/-innen haben ein höheres Risiko für peri- und postoperative Komplikationen ¹²². Da die intraoperative Übersicht und Sonografien bei

Diskussion

übergewichtigen Patient/-innen oft schwieriger sind, wäre eine höhere Inzidenz von DDP als Komplikation von Operationen und anderen Prozeduren erklärbar. In den vorliegenden Ergebnissen ist allerdings nicht erkennbar, dass iatrogen verursachte DDP ab einem BMI > 25 häufiger auftreten.

4.1.5. Anteil bestehender DDP zum Zeitpunkt der Krankenhaus-Aufnahme

Das Verteilungsmuster von bei Krankenhaus-Aufnahme bereits bestehenden DDP zu in der Klinik erworbenen DDP ist durch ihre Genese erklärbar. Der Großteil der iatrogen bedingten DDP ist innerklinisch erworben, beim überwiegenden Anteil von spontanen und traumatisch bedingten DDP handelte es sich um außerklinisch erworbene DDP. Eine Ausnahme stellen Zuverlegungen aus anderen Kliniken sowie einzelne innerklinisch aufgetretene, spontane DDP dar.

4.1.6. Lokalisation der DDP

Von den untersuchten Fällen waren nur knapp 5% der DDP im Duodenum lokalisiert, 38% im Jejunum und 39% im Ileum. Etwa 18 % der DDP konnten keiner genauen Lokalisation zugeordnet werden. Ein ähnliches Verteilungsmuster zeigt sich in den Ergebnissen der Diplomarbeit von Scharinger⁵⁴. Dem gegenüber betonen Zitt et al., dass sich die meisten DDP im Duodenum befinden¹⁵, was durch die Prävalenz von duodenalen Ulzera erklärbar wäre. Duodenale Ulcera haben in der westlichen Bevölkerung eine Prävalenz von 5-15%, wovon etwa 2-10% eine Perforation entwickeln^{18,123,124}. Die Zahlen lassen vermuten, dass die Rate an duodenalen Ulzerationen im vorliegenden Kollektiv höher liegen könnte. Eine mögliche Erklärung ist die Annahme, dass es sich bei einigen der nicht lokalisierbaren DDP um perforierte duodenale Ulzerationen handelte. Ebenso könnte es sein, dass durch die abgefragten ICD-10 Codes nicht alle Fälle perforierter duodenaler Ulzerationen erhoben wurden.

4.2. Diskussion der krankheitsbezogenen Ergebnisse

4.2.1. Genese

In der vorliegenden Arbeit werden acht Ursachen für DDP unterschieden. Die häufigste Genese waren eine iatrogene DDP (41,9%), gefolgt von ischämisch-bedingten (20,6%), tumorbedingten (18,9%) und entzündlich-bedingten (8,2%) DDP. Divertikel-bedingte und

Diskussion

traumatisch-bedingte DDP waren selten (jeweils 4,5%). Noch seltener kamen Fremdkörperbedingte DDP (1,9%) und Perforationen kryptogener Genese (1,5%) vor.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben zu den Häufigkeiten der einzelnen Ursachen. So beschreiben Schiessel et al. beispielsweise die ischämisch-obstruktiv bedingte DDP als häufigste Ursache⁹⁰. Brown et al. beobachten am häufigsten inflammatorische und obstruktive DDP in Industrienationen und infektiöse Ursachen in Entwicklungsländern⁷⁴. Die genannten Studien widersprechen den Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung. Weit häufiger als ischämisch-obstruktiv-bedingte DDP und inflammatorisch-bedingte DDP kamen im Tübinger Kollektiv iatrogen verursachte DDP vor. Durch MC verursachte DDP traten in dem untersuchten Kollektiv, entgegen der Einschätzung von Brown et al, nur selten auf (3,7%). Neben geografischen Faktoren beeinflusst auch der ökonomische Standard einer Region unterschiedliche Ursachen der DDP. So spielen DDP als Komplikation von Infektionserkrankungen wie Typhus und Tuberkulose in Entwicklungsländern und im Asiatischen Raum eine größere Rolle als in Europa^{65,87}. Hingegen kommen interventionell, iatrogene DDP häufiger in Ländern mit hoher Arzt/Patienten-Dichte und gegebenem Vorhandensein von technischen Equipment, z.Bsp. bildgebenden Verfahren, vor.

Im Dickdarm stellen perforierte Divertikel laut Lopez et al. die häufigste Ursache für Perforationen dar¹²⁵. Im Dünndarm sind perforierte Divertikel dagegen eine Rarität, was die vorliegenden Daten, aber auch Untersuchungen von Scharinger, Freeman et al. und Brown et al. bestätigen^{13,54,74}.

Die Einteilung der Genese ist in der Literatur nicht einheitlich. Teilweise werden Fremdkörperbedingte DDP zu den traumatischen DDP gezählt (vgl. Freeman et al.¹³) und nicht separat behandelt. Manche Autor/-innen nutzen den Oberbegriff „mechanische Ursache“, zu dem sie sowohl Fremdkörperbedingte DDP als auch durch Tumoren, Hernien oder durch Adhäsionen verursachte DDP bei Ileus-Symptomatik (vgl. Scharinger und Brown et al.^{54,74}) zählen. In der folgenden Arbeit wurde die Einteilung recht detailliert erstellt und weitestgehend am histologischen Erscheinungsbild angelehnt. So wurden Hernien und DDP in Folge von Mesenterialischämien beispielweise beide einer ischämischen Genese zugeordnet. Die uneinheitliche Einteilung der Ursachen erschwert den Vergleich der Subgruppen. Für die Vergleichbarkeit wäre eine einheitliche Einteilung von Vorteil.

Diskussion

Was sich aus allen zitierten Arbeiten erkennen lässt, ist, dass die Ursachen für DDP sehr divers sein können. DDP stellen ein in ihrer Genese, aber auch in ihrer Symptomatik, ein vielfältiges Krankheitsbild dar.

4.2.2. Symptomatik

Wie in den Erhebungen zur Symptomatik in Kapitel 3.2.2 zu sehen ist, ist das klinische Bild von DDP sehr unterschiedlich. Diese Beobachtungen werden von anderen Autor/-innen-Gruppen geteilt^{15,54}. Das häufigste Symptom in der vorliegenden Untersuchung war das Vorhandensein abdomineller Schmerzen, die in 84% der Fälle zu beobachten waren. Uzunoglu et al. beobachteten diese sogar in 100% der Fälle (vgl. Tabelle 3)⁷². Die Symptomatik von DDP ist uneinheitlich und unspezifisch, was die Diagnosestellung erschwert und unter Umständen verzögern kann. An DDP sollte, auch wenn sie selten auftreten, als mögliche Ursache eines akuten Abdomens oder einer unklaren Sepsis gedacht werden um eine rasche Therapieeinleitung zu gewährleisten.

Es konnte nicht bei allen Fällen die klinischen Symptome erhoben werden. Bei den fehlenden 60 Fällen handelte es sich insbesondere um die Fälle aus Kategorie 1a (vgl. Tabelle 8), die unmittelbar bei oder nach der perforationsverursachenden Intervention therapiert wurden und daher keine Beschwerden der DDP zeigten. Bei bewusstlosen Patient/-innen, die über den Schockraum aufgenommen wurden, konnten ebenfalls keine Symptome erhoben werden. Somit fehlt in der vorliegenden Analyse eine Aussage zur klinischen Symptomatik bei DDP in 60 Fällen.

4.2.3. Diagnostik

Der Standard zur Diagnosesicherung einer DDP ist die CT-Untersuchung⁷⁵. Das spiegelt sich auch in den Erhebungen des Tübinger Kollektivs wider, in dem 82% der Fälle eine CT zur Diagnosestellung erhielten. Sonografische Untersuchungen können ebenfalls rasche Hinweise bieten, vor allem wenn keine CT vorhanden ist⁷⁹.

Allerdings ist nicht jede DDP in radiologischen Untersuchungen erkennbar, was die Diagnosestellung erschweren kann. Laut Kim et al. ist etwa nur bei der Hälfte der DDP freie Luft im CT erkennbar¹²⁶. Fang et al. konnten bei 40% der DDP in ihrer Untersuchung einen sicheren und in weiteren 50% der Fälle einen sekundären Hinweis auf eine Perforation finden⁸⁸.

4.3. Diskussion der therapiebezogenen Ergebnisse

4.3.1. Art der Therapie

Als Therapieoptionen für DDP stehen neben operativen Verfahren auch endoskopische und konservative Verfahren zur Verfügung, welche in den folgenden Unterkapiteln diskutiert werden. Es wurden N=252 Fälle (94,3%) operativ behandelt, N=3 Fälle (1,1%) durch eine CT-gesteuerte Drainagen-Anlage, N=9 Fälle (3,3%) konservativ sowie N=3 Fälle (1,1%) durch endoskopische Clipverfahren. Kein/-e Patient/-in wurde durch EUDT therapiert.

4.3.1.1. Operative Therapieverfahren

Die häufigste Art der Therapie in der vorliegenden Untersuchung war eine OP mit Laparotomie. Von den operativ behandelten Fällen wurde die DDP in N=86 Fällen (32,2%) übernäht und in N=166 Fällen (62,2%) das entsprechende Darmsegment reseziert. In der Promotionsarbeit von Musch zeigen sich für gastrointestinale Perforationen an der Charité in Berlin ähnliche Zahlen. In 40% der Fälle erfolgte eine Übernähtung, in 52% der Fälle eine Segmentresektion und in 8% der Fälle andere Verfahren als Behandlungsmethode¹⁹. Dagegen wurden in der Untersuchung von Tan et al. etwa 74% der DDP mittels Segmentresektion therapiert und nur in einem einzigen Fall (2,1%) eine Übernähtung als Therapie gewählt⁸⁷. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Zahlen könnte sein, dass die Behandlung von DDP individuell durch den/die Operateur/-in festgelegt wird.

Eine Operation kann nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Diagnosesicherung der DDP notwendig sein. Eine laparoskopische OP ist deutlich weniger invasiv und geht mit einer geringeren Mortalität einher^{19,127,128}. Wenn es der Zustand des/der Patient/-in zulässt, sollte zur Diagnosesicherung zunächst möglichst eine Laparoskopie gewählt werden.

4.3.1.2. Endoskopische Therapieverfahren

Mit Blick in die Literatur lässt sich in den letzten Jahren ein Wandel beobachten. Bis vor einigen Jahren war die Therapie von DDP ausschließlich operativ möglich. Im Jahr 2010 sprachen sich Germer et al noch für eine ausschließlich operative Therapie aus²⁶ und auch in jüngeren Publikationen finden sich Empfehlungen, die ausschließlich operative Therapiekonzepte beinhalten^{55,90}. Für den endoskopischen Verschluss von kleineren Perforationen im GIT eignen sich Hemoclips, für größere Perforationen etablieren sich seit 2007 zunehmend OTS-Clips^{38,108,129}. EUDT wurde erstmalig im Jahr 2003 für die Behandlung einer postoperativen Leckage

Diskussion

am Rektum beschrieben⁸¹. Seit 2010 gibt es ebenso erste Veröffentlichungen zur EUDT im Duodenum¹⁰⁹.

Endoskopische Verfahren bei einer DDP finden vorwiegend im Duodenum Anwendung. Es gibt Berichte, die den Verschluss mittels endoskopisch applizierter Clips, wie er auch in N=3 Fällen im vorliegenden Kollektiv durchgeführt wurde, beschrieben haben^{38,104}. Die Heilungsrate liegt bei etwa 80%¹³⁰, in Bezug auf Perforationen im Kolon sogar bei bis zu 95%¹³¹. In 60-100% der Fälle ist keine Re-Intervention nötig²⁸. Die Rate an postinterventionellen Komplikationen, wie Adhäsionen, ist nach endoskopischen Therapien signifikant geringer als nach operativen Verfahren^{28,132}.

Die Ergebnisse aus Studien zur EUDT sehen vielversprechend aus. Die Heilungsrate liegt bei 87% bei Perforationen und Anastomosen-Insuffizienzen im OGI^{81,83,97,109,111,112,133,134} und bei bis zu 100% im Duodenum^{110,112}. Ist die DDP endoskopisch erreichbar, ist die Therapie mittels EUDT sehr sicher und eine gute Wahl^{24,28,38,81-83,97,104,105,110,111,134-138}. Auch am Universitätsklinikum in Tübingen konnte diese Behandlungsmethode bereits implementiert und 2021 die ersten Ergebnisse publiziert werden¹³⁹.

Schmidt et al. sprechen auf Grundlage der positiven Ergebnisse von einem Paradigmenwechsel in der Therapie von gastrointestinalen Perforationen von einer rein chirurgischen hin zu einer mehr und mehr endoskopischen Therapie²⁸. Auch de Moura et al⁸¹ schlagen vor, einen endoskopischen Verschlussversuch als Erstlinientherapie beim nicht-septischen Patienten zu wählen.

Beim Vorliegen einer Sepsis oder Peritonitis oder beim Versagen nicht-operativer Behandlungsmethoden muss die DDP operativ versorgt werden.

4.3.1.3. Konservative Therapieverfahren

Konservative Behandlungsversuche gab es im untersuchten Patient/-innenkollektiv wegen ausgeprägten Grund- und Begleiterkrankungen nur selten. Ein weiterer Grund für die kleine Anzahl konservativ behandelter Fälle liegt in der Schwierigkeit der präoperativen definitiven Diagnosestellung. In einigen Fällen war bildmorphologisch eine DDP vermutet worden, aber auf Grund des guten Allgemeinzustands und der fehlenden Symptomatik des/der Patient/-in ist ein konservativer Behandlungsansatz gewählt worden. Nicht sicher bestätigte Fälle wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Diskussion

In der Literatur lassen sich zu konservativen Behandlungsmethoden einige Studien finden. So sprechen sich Li et al. dafür aus, dass eine konservative Therapie im Einzelfall in Betracht gezogen werden kann ¹⁴⁰. Laut Mouly et al. liegt die Erfolgsrate einer konservativen Behandlung bei perforierten gastroduodenalen Ulcera ohne Peritonitis bei etwa 50% ⁸⁴. Auch Martinez-Cecilia et al. sprechen sich für ein konservatives Vorgehen bei perforierten Duodenal-Divertikeln aus, wenn der/die Patient/-in in guter Verfassung ist und keine septischen Zeichen zeigt ¹⁴¹.

4.3.2. Empfohlenes Therapieverfahren

Die Vielfalt der verschiedenen Ursachen und Behandlungsmethoden und das Fehlen vergleichender Studien erschwert die Aussage welches Therapieverfahren das Beste ist.

Der wichtigste Parameter für das Outcome des/der Patient/-innen ist eine rasche, suffiziente Therapie-Einleitung (vgl. Kapitel 4.3.3 und 4.4.). Brown et al. sprechen sich dafür aus, dass der Entschluss zur Therapie unabhängig vom Verständnis der Genese der DDP stattfinden sollte ⁷⁴. Wenn der Zustand des/der Patient/-in gut bzw. kompensiert ist, kann eine endoskopische oder konservative Therapie versucht werden. Ist der Zustand kritisch sollte eine sofortige Operation durchgeführt werden ¹⁴¹.

Es gibt Publikationen mit unterschiedlichen Empfehlungen zur Wahl des Therapieverfahrens, allerdings sind in den entsprechenden Publikationen nicht alle heute möglichen Behandlungsmethoden eingeschlossen. So stellten Ansari et al. 2019 einen Algorithmus vor, der sich auf das Duodenum bezieht, allerdings die EUDT als Therapiemöglichkeit noch nicht miteinbezieht ¹⁸. Für die Behandlung iatrogen verursachter gastrointestinaler Perforationen gibt es eine Empfehlung von Paspatis et al. ¹³⁵. Einen weiteren Algorithmus haben Schmidt et al. für endoskopisch und iatrogen verursachte gastrointestinale Perforationen veröffentlicht. Für Ösophagus-Perforationen gibt es bereits den validierten PPSS von Abbas et al, der allerdings die Genese der Perforation außer Acht lässt ^{89,142}.

Die Vorschläge zur Therapieentscheidung von Schmidt et al. ²⁸ und Paspatis et al. ¹³⁵ beziehen sich zwar eigentlich nur auf iatrogen verursachte gastrointestinale Perforationen, allerdings können sie für einen Großteil der anderen Genese-Arten von DDP ebenfalls eine gute Richtlinie zur Wahl des Therapieverfahrens darstellen. Gleichzeitig können spontan oder traumatisch verursachte DDP spezifische Herausforderungen mit sich bringen. Eine mögliche ischämische oder entzündliche Genese kann die Vitalität des Gewebes so stark einschränken, dass eine

Diskussion

Übernähung oder eine endoskopische Behandlung nicht in Frage kommen. Mögliche Fremdkörper sollten endoskopisch oder operativ entfernt werden.

Die Wahl des Therapieverfahrens könnte an den von Schweigert et al. validierten PPSS für Ösophagus-Perforationen von Abbas et al. angelehnt sein (vgl. Tabelle 6)^{89,142}. Dieser bezieht auch Kriterien wie Alter oder eine maligne Genese der Perforation mit ein und erlaubt zusätzlich eine Prognose über das Outcome. Die Untersuchungen zeigen, dass der Score verlässlich eine Aussage über Morbidität, benötigte operative Therapie, Krankenhausliegedauer und Morbidität gibt. Kriterien für das Outcome von DDP zu finden und zu validieren um einen vergleichbaren Score für DDP zu entwickeln wäre wünschenswert.

Um den aktuellen Wissensstand, alle verfügbaren Behandlungsmethoden und Vorteile der oben zitierten Algorithmen und Empfehlungen zu vereinen, wurde der Algorithmus in Abbildung 20 als Hilfe für Entscheidungsfindungen für Patienten mit V.a. DDP als Ergebnis der vorliegenden Dissertationsschrift entwickelt.

Zu beachten ist, dass eine Operation auch mit ggfs. intraoperativer Endoskopie stattfinden kann.

Zusammenfassend ist die Therapieentscheidung abhängig von der Latenzzeit bis zur Behandlung der DDP, der Lokalisation und Größe der DDP, den Begleitsymptomen, dem Allgemeinzustand des/der Patient/-in, sowie der Ausprägung von Peritonitis und Sepsis. Der vorgeschlagene Algorithmus soll als Grundlage zur Wahl des Therapieverfahrens gedacht sein.

Diskussion

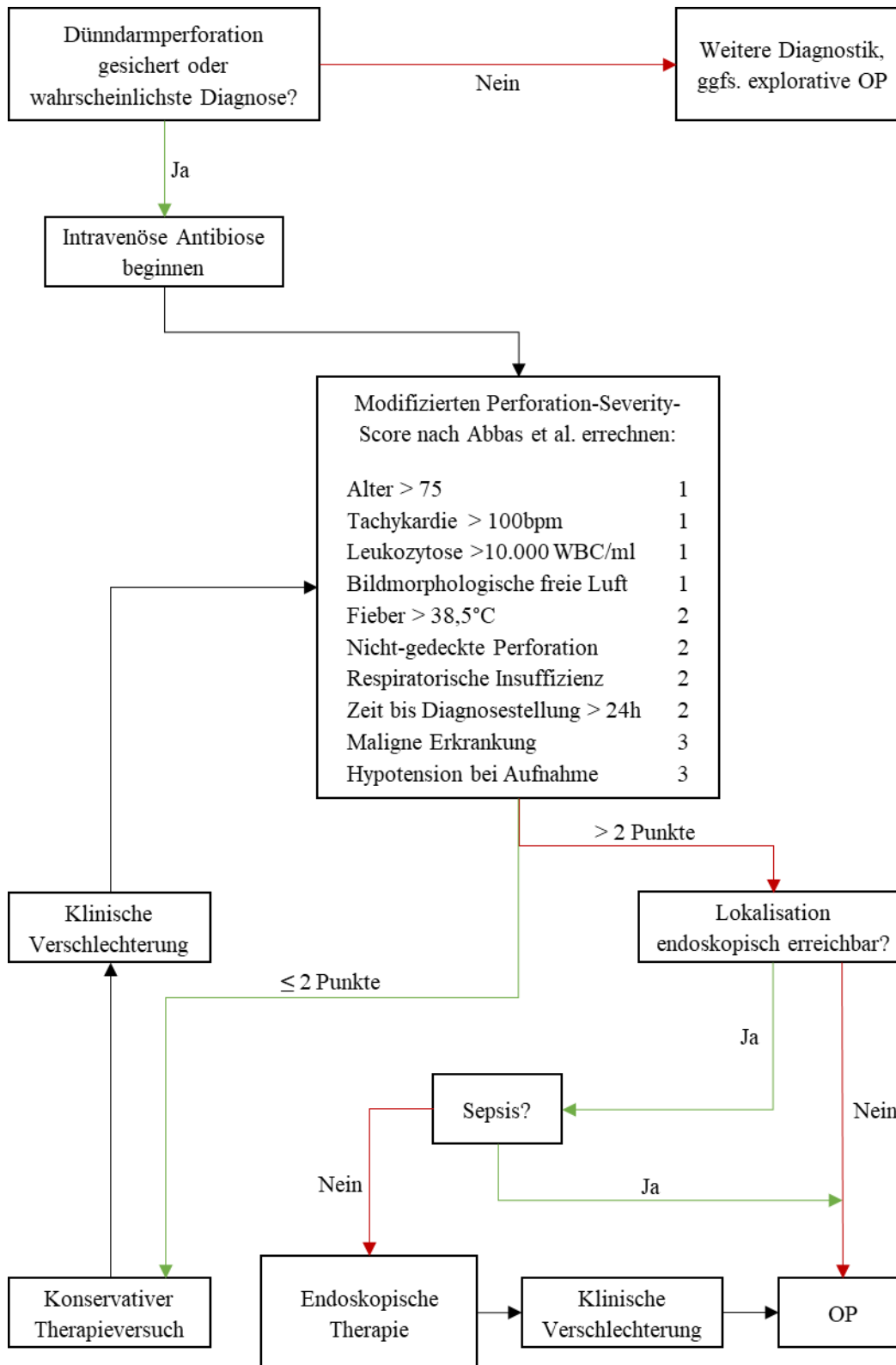


Abbildung 21: Algorithmus zur Wahl des Therapieverfahrens, beinhaltet den an Dünndarmperforationen angepasster PPSS für Ösophagusperforationen nach Abbas et al. ⁸⁹

Diskussion

4.3.3. Dauer bis zur Diagnosestellung

Wie in Kapitel 4.2.2 und 4.2.3 diskutiert wurde, kann die unspezifische Symptomatik und die teils schwierige Diagnosesicherung von DDP die Zeit bis zur Therapieeinleitung verlängern.

Die Dauer bis zur Diagnosestellung ließ sich im vorhandenen Kollektiv nicht immer genau bestimmen und war je nach Genese unterschiedlich. Bei spontanen DDP war der genaue Zeitpunkt der Perforation meist nicht bekannt. Bei iatrogen und traumatisch verursachten DDP ist der Zeitpunkt der Perforation meist eindeutig. Die DDP in Kategorie 1a wurden ohne Zeitverzögerung therapiert, die aus Kategorie 1b erst nach im Durchschnitt 5,4 Tagen (bei einer Streuung von 0-21 Tage). Patient/-innen mit traumatischer DDP wurden im vorliegenden Kollektiv alle unverzüglich operiert.

Auch in der Literatur finden sich viele Hinweise darauf, dass manche DDP erst nach über 24h diagnostiziert bzw. therapiert wurden. In der Untersuchung von traumatisch verursachten DDP von Faria et al. wurden etwa 10% der Fälle erst nach über 24h behandelt ⁸⁶. In der Dissertation von Musch handelte es sich um etwa ein Drittel der Fälle, die erst nach über 24h operiert wurden ¹⁹. Bill et al. beobachteten eine zeitverzögerte Detektion der DDP nach ERCP-Prozeduren bei etwa ein Viertel der Fälle, wobei die genaue Zeitverzögerung in ihrer Untersuchung nicht erhoben wurde ³⁵.

Die Rate an zeitverzögert detektierten DDP unterscheidet sich je nach Untersuchung, was sowohl an der Genese der untersuchten Subgruppe als auch an den diagnostischen Möglichkeiten des Behandlungsortes liegen könnte. Eine vergleichbare Vermutung und eine noch ausführlichere Aufzählung führt Musch in ihrer Dissertationsschrift an. Sie zählt als mögliche Gründe einer Verschleierung der gastrointestinalen Perforation und damit einhergehender Verzögerung der Diagnose eine Verlegung der Patient/-innen in andere Kliniken, hohe Infekt-Parameter auf Grund von Begleiterkrankungen, Symptomarmut bei gedeckten Perforationen oder langsam progressive Symptomatik sowie ein fehlendes Korrelat in der Bildgebung auf ¹⁹.

Nicht behandelte DDP führen innerhalb weniger Stunden bis Tage zu Entzündungsreaktionen mit Peritonitis oder Sepsis. Die Zeit bis zur Diagnosestellung beeinflusst wesentlich das Outcome, wie im folgenden Kapitel gezeigt wird.

4.4. Diskussion Outcome

Das Outcome wurde bewertet mittels der CDK, der Liegedauer im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation, der Rate an resultierenden Kurzdarm-Erkrankungen, der Rate an Sepsis-Fällen sowie der Mortalität. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse legen nahe, dass eine primäre DDP gut therapierbar ist. Kommt es zur sekundären Peritonitis oder Sepsis, ist das Outcome schlechter. Die Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation ist in der entsprechenden Subgruppe höher. Das Review von Llarena et al. deutet ebenfalls darauf hin, dass primäre DDP nicht zu einer erhöhten Mortalität führen, Perforationen, die erst nach einem Tag oder später diagnostiziert wurden allerdings schon ¹⁴³. Auch Bill et al. zeigen in ihrer Untersuchung von ERCP-bedingten Perforationen, dass eine frühe Detektion und Behandlung zu einer niedrigeren Rate an SIRS, weniger benötigte intensivmedizinische Behandlung und kürzeren Krankenhausaufenthalten führt ³⁵. Weitere Studien unterstützen die Wichtigkeit der frühen Diagnosestellung und Behandlung für das Outcome ^{19,36,86,97,144-146}. Eine Studie von Ahmed et al. lässt vermuten, dass eine Therapieeinleitung in unter 4 Stunden vertretbar zu sein scheint ¹⁴⁷. In der Untersuchung zeigte sich kein Unterschied, ob die Therapie nach einer oder vier Stunden erfolgte. Germer et al. geben an, dass vor allem die Peritonitis prognosebestimmend sei ²⁶. In Anbetracht der Pathogenese und der mit der Zeit zunehmenden Komplikationen einer DDP, sollte also trotzdem möglichst rasch eine Therapie eingeleitet werden.

In der Untersuchung von Faria et al. zeigte sich, dass Patient/-innen mit einer penetrierenden traumatischen DDP ein besseres Outcome haben, als Patient/-innen mit einer DDP auf Grund eines stumpfen Bauchtraumas ⁸⁶. Prinzipiell werden penetrierende Traumata schneller erkannt und gehen mit einer besseren Prognose einher. Alle in ihrer Untersuchung verstorbenen Patient/-innen waren nach mehr als 24h oder später therapiert worden. Die Autor/-innen führen die Zeit bis zur Behandlung als bestimmenden Faktor für die Mortalität an.

Musch zeigt in ihrer Dissertationsschrift eine Zunahme von Peritonitis und Mortalität wenn die Behandlung länger als 24h dauerte ¹⁹. Bill et al. zeigen bei ERCP-bedingten Perforationen einen signifikanten Unterschied des Outcomes zwischen der direkt und zeitverzögernd detektierten DDP ³⁵.

Auch Uzunoglu et al. bestätigen, dass die Ursache für das Outcome zweitrangig sei, was zählt ist die Zeit bis zur Therapie der DDP ⁷². Dagegen spricht die unterschiedlich hohe Sterblichkeit in den Genese-Subgruppen in der vorliegenden Untersuchung (vgl. Kapitel 3.4.3), die unterstreicht, dass die Ursache für die DDP einen Unterschied in Bezug auf das Outcome macht.

Diskussion

Auch Faria et al. kommen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass die Begleiterkrankungen und der allgemeine Gesundheitszustand, die mittels „American Society of Anesthesiologists-“ (ASA-) und „New Injury Severity-“ (NISS-) Score erhoben wurden, Prognose- und Outcome-bestimmend seien ⁸⁶.

4.4.1. Krankenhausliegedauer

In der vorliegenden Untersuchung war die Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation bei Patient/-innen mit spät behandelter DDP länger als bei früh therapierten Fällen. Die Gesamtliegedauer betrug im Schnitt 36,4 Tage bei verzögert therapierten Patient/-innen, wovon durchschnittlich 14,5 Tage auf der Intensivstation verbracht wurden. Dem gegenüber verbrachten die Patient/-innen der anderen Gruppe 20 Tage im Krankenhaus und davon 6,4 Tage auf der Intensivstation. Die Streuung war in allen Kategorien recht hoch.

Mit Blick in die Literatur lässt sich ein ähnliches Bild feststellen. Musch beobachtet in ihrer Arbeit über gastrointestinale Perforationen eine Krankenhaus-Liegedauer von 7-40 Tagen ¹⁹. Zwar betrachtet sie nicht nur DDP und differenziert bei dem Wert nicht zwischen früh und spät therapierten Fällen, doch ist die Dauer recht ähnlich. In der Untersuchung von Tan et al. wird von 15 Tagen Liegezeit im Schnitt berichtet ⁸⁷. Loske et al. beschreiben eine Heilungszeit von 11 Tagen für die mittels EUDT behandelten Fälle von duodenalen Perforationen, allerdings ist in der Untersuchung nicht angegeben, wie lang der Krankenhausaufenthalt darüber hinaus war ⁸². In der Studie von Faria et al. über traumatisch verursachte DDP beträgt die durchschnittliche Liegezeit 17 Tage, wobei Patient/-innen mit stumpfem Bauchtrauma länger liegen (22 Tage) als Patient/-innen mit penetrierender Verletzung (11 Tage) ⁸⁶. Bill et al untersuchten ERCP-ausgelöste DDP. Auch hier zeigte sich, dass die Gesamtliegezeit und die Zeit der intensivmedizinischen Behandlung länger war bei spät behandelten DDP. Sie betragen 5,2 bzw 12,7 Tage im Krankenhaus und 0,5 bzw. 3,6 Tage auf der Intensivstation ³⁵. Auch wenn die Perforationen eine in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigte Genese hatten und die Dauer der Aufenthalte bei ERCP-verursachten DDP kürzer zu sein scheint, ist die Tendenz ähnlich.

Komorbiditäten und eine späte Therapie der DDP erhöhen das Risiko für einen Aufenthalt auf der Intensivstation, eine lange Krankenhaus-Liegedauer und postoperative Komplikationen.

4.4.2. Komplikationsrate (CDK)

In der vorliegenden Untersuchung wurden postinterventionelle Komplikationen mittels der CDK erhoben. Es ist zu erkennen, dass in Kategorie 1b und 5 mehr Fälle schwere Komplikationen hatten (CDK Kategorie 4) als keine Komplikationen (CDK Kategorie 1). Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Zu beachten ist, dass nur diejenigen Komplikationen in die Kategorisierung einfließen, die sich in den ersten 30 postoperativen Tagen und innerhalb des Tübinger Universitätsklinikums zeigten. Komplikationen, die nach einer Verlegung in eine andere Klinik oder Einrichtung innerhalb der 30 Tage auftraten, wurden nicht detektiert. Besonders bei einigen palliativen Tumorpatient/-innen, die in Hospize oder auf Palliativstationen verlegt worden waren, aber deren Verlauf dort nicht erfasst wurde, könnten die Ergebnisse verfälschen.

Beim Blick in die Literatur ist ein direkter Vergleich zu anderen Studien etwas schwierig, da keine andere Studie gefunden wurde, die Komplikationen ebenfalls mittels der CDK erhoben hat. Diverse Autor/-innen nutzen Scores für die Erhebung von prä- oder postinterventionellen Komplikationen oder zur Einschätzung der Prognose. So erfassen Faria et al. den Gesundheitszustand beispielsweise mittels ASA- und NISS-Score um eine Aussage über die Prognose machen zu können ⁸⁶, während Tan et al. den ASA- und „Mannheim Peritonitis Index“ (MPI)-Score dafür zur Hilfe nehmen ⁸⁷. Musch erhebt Komplikationen, wie zum Beispiel eine Peritonitis, einzeln ohne Zuhilfenahme eines Scores und zeigt, dass diese bei einer Dauer von über 24h bis zur Therapieeinleitung zunehmen ¹⁹. Zum gleichen Ergebnis kommen auch Uzunoglu et al. ⁷².

Die genannten Studien weisen, ähnlich wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, darauf hin, dass zum einen die Schwere der Grunderkrankung und zum anderen die Zeit bis zur Therapieeinleitung die Komplikationsrate bzw. die Prognose mitbestimmen.

4.4.3. Sepsis

Die Rate an dokumentierten septischen Geschehen lag in der vorliegenden Untersuchung bei über einem Viertel der Fälle (26,6%). In Kategorie 1b der zeitverzögert therapierten Fälle gab es signifikant mehr Fälle mit einem septischen Schock als in den anderen Kategorien. Von den N=38 verstorbenen Fällen der Gesamtkohorte lag bei N=32 Fällen ein septischer Schock vor.

Die Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien. Zwar sind in den Studien teilweise nicht nur DDP untersucht worden, allerdings werden die Ergebnisse in Bezug auf die Entwicklung

Diskussion

einer Sepsis als vergleichbar eingestuft. So weist Musch in ihrer Dissertationsarbeit über gastrointestinale Perforationen darauf hin, dass ein septisches Krankheitsbild entscheidend mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist ¹⁹. Bei ERCP-assoziierten duodenalen Perforationen beschreiben Bill et al., dass die Rate an SIRS zunimmt, wenn die Perforation spät erkannt wird ³⁵. In der Untersuchung von Tan et al. zeigt sich, wie in der vorliegenden Untersuchung auch, dass die meisten der verstorbenen Patient/-innen eine Sepsis vorwies ⁸⁷.

Es bleibt festzuhalten, dass das Risiko einer Sepsis bei einer spät erkannten DDP ansteigt und eine Sepsis entscheidend mit der Mortalität verknüpft ist. Eine frühe Detektion und Behandlung der DDP ist also prognosebestimmend.

4.4.4. Kurzdarm

Ein Kurzdarm resultierte in der vorliegenden Untersuchung bei N=16 Patient/-innen. Die Ursachen waren vielfältig und reichten von Darmischämien über Blutungen bis hin zu multiplen postoperativen Komplikationen, die weitere Darmresektionen notwendig machten. Die innerklinische Mortalität betrug 18,8%, allerdings war die DDP in keinem Fall die einzige Ursache für den Tod der Patient/-innen.

Diverse Studien weisen darauf hin, dass in etwa einem Drittel der Fälle postoperative Komplikationen für einen Kurzdarm verantwortlich sind, eine Mesenterial-Ischämie gilt als ein wichtiger Risikofaktor ^{23,95}. Dazu passen die vorliegenden Daten, in denen etwa ein Drittel der Fälle von resultierenden Kurzdarm-Erkrankungen bei Patient/-innen mit DDP ischämischer Genese resultierte und gut ein Drittel der Fälle als postoperative Komplikation bei Patient/-innen mit verzögert detektierter, iatrogen ausgelöster DDP.

In dem Review von Massironi et al. ist von einer Mortalität von 30-50% die Rede, allerdings ist sie nicht nur auf den ersten Krankenhausaufenthalt bezogen ⁹⁵. Die knapp 20% In-house-Mortalität aus der vorliegenden Untersuchung könnten gut dazu passen.

Auch wenn DDP selten die alleinige Ursache für einen Kurzdarm darstellen, muss die Indikation zur Darmresektion zurückhaltend gestellt werden. Außerdem könnte eine nicht-operative Therapieform, wie die oben erwähnte EUDT, bei passenden Fällen in Betracht gezogen werden, um das für einen Verlust an Darm weiter zu senken.

Diskussion

4.4.5. Mortalität

Die innerklinische Mortalität im vorliegenden Kollektiv lag bei 14,2% und unterscheidet sich in den einzelnen Genese-Subgruppen (vgl. Kapitel 3.4.3). In der erfolgten Literaturrecherche wurden sehr unterschiedliche Angaben zur Mortalität gefunden.

Zitt et al. weist auf zum Teil hohen Mortalitätsraten von bis zu 40% hin ⁶⁸. In der Untersuchung von Musch zeigt sich bezogen auf DDP eine Letalität von 33% ¹⁹. Faria et al. beschreiben eine Mortalitätsrate von 50% bei Fällen, deren Therapieeinleitung länger als 24h dauerte, bezogen auf das Gesamtkollektiv aber nur eine Sterblichkeit von 4,9% ⁸⁶. Aller verstorbenen Patient/-innen von Faria et al. zeigten einen hohen NISS-Score, waren also schon vor der Therapie in einem schlechten Allgemeinzustand. Tan et al. beschreiben eine Sterblichkeit von 19% in ihrer Untersuchung ⁸⁷, die ähnlich ist verglichen mit der Studie von Uzunoglu et al. (20%) ⁷². Die Sterblichkeit in der Untersuchung von ERCP-assoziierten duodenalen Perforationen von Bill et al. lag bei 4,9%. Bill et al. weisen explizit darauf hin, dass alle verstorbenen Patient/innen eine metastasierte Tumorerkrankung aufwiesen ³⁵. Jain et al. beschreiben ebenfalls eine höhere Mortalität bei verzögerter Therapieeinleitung sowie bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Schocks ⁶⁵.

All die genannten Ergebnisse sprechen dafür, dass die Zeit bis zur Therapieeinleitung und die Grunderkrankung die Mortalität beeinflussen. So liegt beispielsweise die Letalität von akuten mesenterialen Ischämien (AMI) bei 50-70% ⁵⁹. Klar et al. weisen darauf hin, dass 10% der über 70-jährigen Patient/-innen mit einem akuten Abdomen eine AMI aufweisen ⁵⁹. Es handelt sich also um ein nicht seltenes und gleichzeitig schweres Krankheitsbild, das auch ohne zusätzliches Vorliegen einer DDP oft tödlich verläuft und erklärt die hohe Sterblichkeit in der Kategorie 5 der vorliegenden Untersuchungsergebnisse.

Zitt et al. weisen darauf hin, dass DDP generell eine geringe chirurgische Mortalität aufweisen, die Komplikationen und auslösenden Erkrankungen aber durchaus schwerwiegend sein können ¹⁵. So seien bei onkologischen Erkrankungen vor allem die Prognose der Grunderkrankung und bei traumatisch verursachte DDP vor allem das Ausmaß des Polytraumas bestimmend für das Outcome.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für das Outcome und die Mortalität von DDP vor allem die zu Grunde liegende und verursachende Erkrankung der DDP sowie die Zeit bis zu Therapieeinleitung verantwortlich sind.

4.5. Limitationen der Arbeit

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Arbeit. Daraus ergeben sich laut Bestehorn et al. folgende Limitationen¹⁴⁸: die Anzahl der erhobenen Daten ist begrenzt und sie bringen dadurch eine gewisse Fehleranfälligkeit mit sich. Sie wurden aus elektronischen Akten zusammengetragen. In den Akten fehlende Daten können nicht nachträglich erhoben werden. Zwar handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die umfassendste Untersuchung zu DDP, trotzdem waren für manche statistischen Untersuchungen die Stichproben der Subgruppen zu klein.

Eine weitere Fehleranfälligkeit besteht in der Auswahl der Fälle über ihre ICD-10 Codierungen. Auf Grund des fehlenden spezifischen ICD-10 Codes für DDP ist es möglich, dass einige DDP nicht erfasst wurden. Außerdem ist es nach van der Voort et al. möglich, dass DDP, die in der gleichen Prozedur therapiert wurden, in der sie auch entstanden sind, nicht dokumentiert wurden und damit auch nicht erfasst werden konnten¹²⁰. Hierdurch sind wahrscheinlich nicht alle Fälle von DDP im untersuchten Zeitraum detektiert worden.

Auf Grund des lokal begrenzten Patient/-innen-Kollektivs und ggfs. lokal unterschiedlichen Einflussfaktoren und Ursachen für DDP, sind die Ergebnisse der Untersuchung nicht ohne weiteres auf größere Bevölkerungsgruppen übertragbar.

4.6. Schlussfolgerungen

Zur Risikoreduktion von Komplikationen und Todesfällen nach DDP können aus der vorliegenden Studie und der untersuchten Literatur folgende Schlussfolgerungen genannt werden:

- Die Diagnostik und Therapie sollte so rasch wie möglich erfolgen um die Morbidität und Mortalität von DDP zu senken.
- Zur Risiko-Nutzen-Abwägung einer (Re-)OP sollten alle Befunde und Symptome sorgfältig beurteilt werden, um unnötige Prozeduren und deren Folgerisiken zu minimieren.
- Eine weitere Implementierung der EUDT ist empfehlenswert und kann, vor allem beim Vorliegen einer duodenalen Perforation, eine Operation umgehen.
- Dafür ist eine gute Vernetzung zwischen den behandelnden Abteilungen und interdisziplinären Teams notwendig.

Diskussion

- Die Verwendung einer einheitlichen Klassifikation von DDP kann eine gute Vergleichbarkeit der gewählten Therapieverfahren für weitere Publikationen erleichtern (vgl. Tabelle 8) ³.
- Ein Algorithmus kann die Wahl des Therapieverfahrens erleichtern (vgl. Abbildung 21) und sollte in weiteren Studien auf seine Aussagekraft überprüft werden.

4.7. Beantwortung der zentralen Fragen

4.7.1. Frage I

Wie häufig traten DDP im untersuchten Patient/-innenkollektiv auf, wie wurden sie therapiert und wie war ihr Outcome?

Es wurden N=267 DDP unterschiedlichster Genese innerhalb eines 10-Jahres-Zeitraums erfasst, was für ein seltenes Krankheitsbild spricht (vgl. Kapitel 3.1 und 0). Die Therapie erfolgte bei 94,3% aller Fälle operativ, in 3,4% der Fälle konservativ und jeweils bei 1,1% der DDP in einer endoskopischen oder radiologischen Intervention. Kein Fall wurde im Untersuchungszeitraum durch EUDT therapiert (vgl. Kapitel 3.3 und 4.3). Das Outcome, gemessen an der Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation und an der Entwicklung eines septischen Schocks, war in der Subgruppe der spät diagnostizierten und behandelten DDP signifikant schlechter als in den anderen Subgruppen. Ein Kurzdarm trat bei 6,0% aller Fälle auf. Die innerklinische Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 14,2% (vgl. Kapitel 3.4 und 4.4).

4.7.2. Frage II

Lässt sich Fall-bezogen ableiten, welche Therapie überlegen ist und gibt es neue Behandlungsansätze?

Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht ableiten, welche Therapie überlegen ist, da der überwiegende Teil der DDP ausschließlich operativ versorgt wurde. Allerdings gibt es mit der EUDT neuere, vielversprechende Behandlungsansätze (vgl. Kapitel 4.3.1.2), die zumindest für die Therapie von duodenalen DDP eine Alternative zur sofortigen OP darstellen könnten. Sie wurde im untersuchten Zeitraum in Tübingen für die Therapie von DDP zwar noch nicht angewendet, konnte aber im Jahr darauf erfolgreich implementiert werden ¹³⁹.

Diskussion

Es wäre wünschenswert die EUDT weiter zu stärken, damit sie in der Entscheidungssituation als möglicher Behandlungsansatz mitgedacht werden kann.

Zur genaueren Vergleichbarkeit der verschiedenen Behandlungsmethoden sollten weitere Studien durchgeführt werden.

4.7.3. Frage III

Lässt sich eine Einteilung herausarbeiten, um die Diagnostik und/oder Therapieentscheidung zu erleichtern?

Eine deskriptive Einteilung von DDP kann auf den unterschiedlichen Genese-Arten aufbauen. Eine solche Einteilung findet sich in Tabelle 8. Sie vermittelt wie vielfältig die Ursachen für eine DDP sein können und schärft das Verständnis für die uneinheitliche klinische Präsentation des Krankheitsbildes.

Wie in Kapitel 4.3.2 diskutiert wurde, ist die Genese für die Wahl des Therapieverfahrens allerdings zweitrangig. Daher wurde ein Algorithmus entwickelt, der in Abbildung 21 in Kapitel 4.3.2 vorgestellt wurde. Neben dem Vorteil, dass es sich bei dem vorgestellten Algorithmus um eine therapeutisch nutzbare Einteilung handelt, bietet die Eingliederung des PPSS von Abbas et al. den Vorteil, dass er eine prognostische Aussagekraft hat^{89,142}. Ob die Aussagekraft des Scores bei DDP genauso hoch ist wie bei Ösophagus-Perforationen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

5.1. Hintergrund

DDP stellen ein seltenes, relevantes und schweres Krankheitsbild dar²⁶. Die Ursachen für DDP können sehr vielfältig sein. Eine einheitliche Klassifikation für DDP fehlt bisher, ebenso wie eine evidenzbasierte Therapieempfehlung unter Berücksichtigung aller aktuell verfügbaren Behandlungsmethoden.

5.2. Material und Methoden

Anhand von einer monozentrischen, retrospektiven Datenauswertung über einen Untersuchungszeitraum von 10 Jahren wurden 267 Patient/-innen mit DDP gefunden und Krankheits- sowie Therapie-spezifische Daten ausgewertet. Dabei wurde besonders auf Angaben zu Genese, Symptomatik, Therapie und zum Outcome der DDP bzw. Patient/-innen geachtet. Anhand einer systematischen Literaturanalyse wurde eine Übersicht über aktuelle Therapiemethoden erarbeitet.

5.3. Ergebnisse

Im untersuchten Patient/-innenkollektiv wurden 94,3% aller DDP operativ, 3,4% konservativ und jeweils 1,1% der DDP in einer endoskopischen oder radiologischen Intervention therapiert. Das Outcome, gemessen an der Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation und an der Entwicklung eines septischen Schocks, war in der Subgruppe der spät diagnostizierten und behandelten DDP signifikant schlechter als in den anderen Subgruppen. Ein Kurzdarm resultierte bei 6,0% aller Fälle. Die innerklinische Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 14,2%.

5.4. Diskussion

Der wichtigste Parameter für das Outcome der Patient/-innen ist die Zeit bis zur Diagnosestellung und Einleitung einer suffizienten Therapie der DDP sowie die Grund- oder Begleiterkrankung. Neue Therapiemethoden wie die EUDT zeigen vielversprechende Erfolge und können die Zahl der benötigten Operationen und die damit verbundenen Risiken minimieren. Es wurde eine deskriptive Einteilung von DDP (vgl. Tabelle 8) und ein

Zusammenfassung

Algorithmus zur leichteren Wahl des Therapieverfahrens (vgl. Abbildung 21) entwickelt. Die Aussagekraft des Algorithmus und der Vergleich des Outcomes der unterschiedlichen Therapiemethoden sollte Gegenstand zukünftiger Forschungen sein, um evidenzbasierte Entscheidungen treffen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie*. 5. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1933392>.
2. Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest*. 2021;131(18). doi:10.1172/JCI143768.
3. Onken F, Schweizer U, Duckwoth-Mothes B, et al. Genese, Klinik und Therapie von Dünndarmperforationen.: Systematisches Review und retrospektive, monozentrische Datenanalyse. In: *chirurgische praxis* 2022; 89. 89/1:37-51.
4. Fish E, Burn B. Physiology, Small Bowel. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532263/>. Updated September 13, 2021. Accessed October 21, 2021.
5. Wedemeyer H. *Klinische Gastroenterologie*. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1931963>.
6. Ma T, Verkman AS. Aquaporin water channels in gastrointestinal physiology. *J Physiol*. 1999;517 (Pt 2):317-326. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0317t.x.
7. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014;13(6):17-22.
8. Stange EF. *Intestinales Mikrobiom und Innere Medizin*. 1. Auflage. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG; 2021. UNI-MED Science.
9. Stallmach A, Vehreschild MJGT, eds. *Mikrobiom: Wissensstand und Perspektiven*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2016. De Gruyter eBook-Paket Medizin, Biologie.
10. Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A. *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
11. Volk N, Lacy B. Anatomy and Physiology of the Small Bowel. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2017;27(1):1-13. doi:10.1016/j.giec.2016.08.001.
12. Puntschart A, Sereinigg M, Hauser H. Magen und Duodenum. In: Hauser H, Buhr HJ, Mischinger H-J, eds. *Akutes Abdomen: Diagnose - Differenzialdiagnose - Erstversorgung - Therapie*. Wien: Springer; 2016:389-396.
13. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in adults. *WJG*. 2014;20(29):9990. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9990.
14. Künzli BM, Spohnholz J, Braumann C, Shrikhande SV, Uhl W. Clinical Impact of Iatrogenic Small Bowel Perforation Secondary to Laparoscopic Cholecystectomy: A Single-center Experience. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2018;28(5):309-313. doi:10.1097/SLE.0000000000000561.
15. Zitt M, Perathoner A, Aigner F, Kafka-Ritsch R. Dünndarm. In: Hauser H, Buhr HJ, Mischinger H-J, eds. *Akutes Abdomen: Diagnose - Differenzialdiagnose - Erstversorgung - Therapie*. Wien: Springer; 2016:397-411.
16. Odom S. Overview of gastrointestinal tract perforation. In: *UpToDate*. Vol. 2022.
17. Dai L, Shuai J. Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterol j*. 2017;5(4):542-553. doi:10.1177/2050640616661931.

18. Ansari D, Torén W, Lindberg S, Pyrhönen H-S, Andersson R. Diagnosis and management of duodenal perforations: a narrative review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019;54(8):939-944. doi:10.1080/00365521.2019.1647456.
19. Musch, Marlis Annett, geb. Rentsch. *Iatrogene Perforationen des Gastrointestinaltraktes*. Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2016.
20. Putcha RV, Burdick J. Management of iatrogenic perforation. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2003;32(4):1289-1309. doi:10.1016/S0889-8553(03)00094-3.
21. Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3418-3422. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03356.x.
22. Di Saverio S, Birindelli A, Broek R ten, Davies JR, Mandrioli M, Sallinen V. Laparoscopic adhesiolysis: not for all patients, not for all surgeons, not in all centres. *Updates Surg*. 2018;70(4):557-561. doi:10.1007/s13304-018-0534-4.
23. Braun M, Königsrainer A. 36 Kurzdarmsyndrom und abdominelle Fisteln. In: Schiedeck T, Herold A, eds. *Manual der Koloproktologie, Band 2*. Erscheinungsort nicht ermittelbar: De Gruyter; 2019:267-278.
24. Paspatis G, Dumonceau J-M, Barthet M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2014;46(08):693-711. doi:10.1055/s-0034-1377531.
25. Bielawska B, Day AG, Lieberman DA, Hookey LC. Risk Factors for Early Colonoscopic Perforation Include Non-Gastroenterologist Endoscopists: A Multivariable Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(1):85-92. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.030.
26. Germer C-T, Schröpfer E. Perforationen am unteren Gastrointestinaltrakt. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*. 2010;4(06):345-362. doi:10.1055/s-0030-1250530.
27. Zwink N, Holleczeck B, Stegmaier C, Hoffmeister M, Brenner H. Complication Rates in Colonoscopy Screening for Cancer. *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2017. doi:10.3238/arztebl.2017.0321.
28. Schmidt A, Fuchs K-H, Caca K, Küllmer A, Meining A. The Endoscopic Treatment of Iatrogenic Gastrointestinal Perforation. *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2016. doi:10.3238/arztebl.2016.0121.
29. Albert JG. *Einführung der Kapselendoskopie in die klinische Diagnostik: Evidenzbasierte Evaluation des Testverfahrens*. [Habilitationsschrift]. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2009. <https://d-nb.info/1024895319/34>. Accessed October 21, 2021.
30. Möschler O, May A, Müller M, Ell C. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy*. 2011;43(06):484-489. doi:10.1055/s-0030-1256249.
31. Lohsiriwat V, Sujarittanakarn S, Akaraviputh T, Lertakyamanee N, Lohsiriwat D, Kachinthorn U. What are the risk factors of colonoscopic perforation? *BMC Gastroenterol*. 2009;9(1). doi:10.1186/1471-230X-9-71.
32. Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;70(5):1030-1036. doi:10.1016/j.gie.2009.05.005.

33. Bachleitner-Hofmann T. Stenosen bei Morbus Crohn: Endoskopie vs. Chirurgie. In: *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2012; 10 (4), 14-17:14-17.
34. Samara AA, Diamantis A, Perivoliotis K, et al. Surgical versus non-operative initial management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography perforation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(1):95-101. doi:10.20524/aog.2021.0671.
35. Bill JG, Smith Z, Brancheck J, et al. The importance of early recognition in management of ERCP-related perforations. *Surg Endosc*. 2018;32(12):4841-4849. doi:10.1007/s00464-018-6235-8.
36. Jin Y-J, Jeong S, Kim JH, et al. Clinical course and proposed treatment strategy for ERCP-related duodenal perforation: a multicenter analysis. *Endoscopy*. 2013;45(10):806-812. doi:10.1055/s-0033-1344230.
37. Dubecz A, Ottmann J, Schweigert M, et al. Management of ERCP-related small bowel perforations: the pivotal role of physical investigation. *Can J Surg*. 2012;55(2):99-104. doi:10.1503/cjs.027110.
38. Yılmaz B, Unlu O, Roach EC, et al. Endoscopic clips for the closure of acute iatrogenic perforations: Where do we stand? *Digestive Endoscopy*. 2015;27(6):641-648. doi:10.1111/den.12482.
39. Bourm KS, Pfeifer C, Zarchan A. Small bowel perforation: a rare complication of ventriculoperitoneal shunt placement. *Radiology Case*. 2016;10(6). doi:10.3941/jrcr.v10i6.2721.
40. Brauckmann U, Na K-A, Jaspersen D. Parazentese – Peritonealpunktion – Aszitespunktion: Schritt für Schritt. *Intensivmed.up2date*. 2017;13(04):355-362. doi:10.1055/s-0043-119373.
41. Mallory A. Complications of Diagnostic Paracentesis in Patients With Liver Disease. *JAMA*. 1978;239(7):628. doi:10.1001/jama.1978.03280340048020.
42. Häring R, Zühlke H. Verletzungen von Dünndarm und Mesenterium. In: Siewert JR, Pichlmayr R, eds. *Das traumatisierte Abdomen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1986:125-132. *Die Praxis der Chirurgie*.
43. Lang M, Hierholzer C, Woltmann A. Intensivtherapie bei Abdominalverletzungen. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, eds. *Die Intensivmedizin*. Living Reference Work, Continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015:1-30. *Springer Reference Medizin*.
44. Siewert JR, Pichlmayr R, eds. *Das traumatisierte Abdomen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1986. *Die Praxis der Chirurgie*.
45. Hughes T, Elton C. The pathophysiology and management of bowel and mesenteric injuries due to blunt trauma. *Injury*. 2002;33(4):295-302. doi:10.1016/S0020-1383(02)00067-0.
46. Frick EJ, Pasquale MD, Cipolle MD. Small-Bowel and Mesentery Injuries in Blunt Trauma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1999;46(5):920-926. doi:10.1097/00005373-199905000-00024.
47. Durrant E, Abu Mughli R, O'Neill SB, Jiminez-Juan L, Berger FH, Ezra O'Keeffe M. Evaluation of Bowel and Mesentery in Abdominal Trauma. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71(3):362-370. doi:10.1177/0846537120908132.

48. Hauser H. Definition Bauchtrauma. In: Hauser H, Buhr HJ, Mischinger H-J, eds. *Akutes Abdomen: Diagnose - Differenzialdiagnose - Erstversorgung -Therapie*. Wien: Springer; 2016:159-161.
49. Lotfollahzadeh S, Burns B. Penetrating Abdominal Trauma. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083811/>. Accessed October 25, 2021.
50. Ginsberg GG. Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1995;41(1):33-38. doi:10.1016/S0016-5107(95)70273-3.
51. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(5):489-496. doi:10.1055/s-0042-100456.
52. Ambe P, Weber SA, Schauer M, Knoefel WT. Swallowed Foreign Bodies in Adults. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2012. doi:10.3238/arztebl.2012.0869.
53. Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: Update. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1995;41(1):39-51. doi:10.1016/S0016-5107(95)70274-1.
54. Scharinger M. *Die spontane Dünndarmperforation*. [Diplomarbeit]. Graz: Medizinische Universität Graz; 2020. https://www.google.com/search?q=monika+scharinger+d%C3%BCnndarmperforation&client=firefox-b-e&sxsrf=A0aemvJz2IgayeMarOmc2uCOQ38oBzXdwQ%3A1634047416528&ei=uJViybPaH8zwwgXqoqPYCg&oq=monika+scharinger+d%C3%BCnndarmperforation&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAEYADIFCCEQoAE6BwgAEecQsAM6BAgjECc6CAgAEIAEELEDOg4ILhCABBCxAxDHARDRAzoRCC4QgAQQsQMqgwEQxwEQ0QM6CAguELEDEIMBOg4ILhCABBCxAxDHARCjAjoFCAAQgAQ6FAguEIAEELEDEIMBEMcBENED EJMCOgsIABCABBCxAxCDAToICAAQsQMqgwE6BAgAEEM6CwguEIAEEMcBEK MCOggILhCABBCxAzoLCC4QgAQQsQMqkwI6CwguEIAEELEDEIMBOgsILhCAB BDHARCvAToFCC4QgAQ6BwgAEIAEEA06BggAEBYQHjoHCCEQChCgAUoECEE YAFDh1wJYkPICYJH7AmgDcAJ4AIABeogBkhGSAQQxOS43mAEAoAEByAEIwAEB&scient=gws-wiz. Accessed October 12, 2021.
55. Anger F, Germer C-T. Dünndarm. In: Schwab R, Germer C-T, Lang H, eds. *Notfälle in der Allgemein- und Viszeralchirurgie: Kurze Wege zur Therapieentscheidung*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019:217-231.
56. Rangan V, Lamont JT. Small Bowel Diverticulosis: Pathogenesis, Clinical Management, and New Concepts. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(1):4. doi:10.1007/s11894-019-0741-2.
57. Mohanty S, Webb SP. Uncommon Diverticular Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(4):258-262. doi:10.1055/s-0037-1607970.
58. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med*. 2006;99(10):501-505. doi:10.1258/jrsm.99.10.501.
59. Klar E, Rahmanian PB, Bucker A, Hauenstein K, Jauch K-W, Luther B. Acute Mesenteric Ischemia. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2012. doi:10.3238/arztebl.2012.0249.
60. Miller V. *Der akute Mesenterialinfarkt - das Chamäleon des akuten Abdomens: Eine Evaluation der Qualität diagnostischer Parameter bei der akuten Mesenterialischämie*. [Dissertation]. Hamburg: Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf; 2018.

- <https://ediss.sub.uni-hamburg.de/bitstream/ediss/8155/1/Dissertation.pdf>. Accessed March 14, 2022.
61. Zeuß D, Marth T. Tumoren des Dünndarms. In: *DGIM Innere Medizin, Lehnert H. et al*:1-27.
 62. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic and Histologic Distribution, Clinical Features, and Survival Data of 371 Patients Registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *JCO*. 2001;19(18):3861-3873. doi:10.1200/JCO.2001.19.18.3861.
 63. Yin L, Chen CQ, Peng CH, et al. Primary Small-bowel Non-Hodgkin's Lymphoma: A Study of Clinical Features, Pathology, Management and Prognosis. *J Int Med Res*. 2007;35(3):406-415. doi:10.1177/147323000703500316.
 64. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: A Multicenter Prospective Clinical Study From the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *JCO*. 2003;21(14):2740-2746. doi:10.1200/JCO.2003.06.026.
 65. Jain BK, Arora H, Srivastava UK, Mohanty D, Garg PK. Insight into the management of non-traumatic perforation of the small intestine. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(10):650-654. doi:10.3855/jidc.829.
 66. Scarpignato C, Bjarnason I. Drug-Induced Small Bowel Injury: a Challenging and Often Forgotten Clinical Condition. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(11). doi:10.1007/s11894-019-0726-1.
 67. Rodríguez-García JA, Ponce-Escobedo AN, Pérez-Salazar DA, Sepúlveda-Benavides CA, Uvalle-Villagómez RA, Muñoz-Maldonado GE. Lesión duodenal en el traumatismo contuso de abdomen. Informe de caso y revisión de la bibliografía. *CIRU*. 2019;87(91). doi:10.24875/CIRU.19000779.
 68. Hauser H, Buhr HJ, Mischinger H-J, eds. *Akutes Abdomen: Diagnose - Differenzialdiagnose - Erstversorgung -Therapie*. Wien: Springer; 2016.
 69. Scholz J, Aurbek N, eds. *Notfallmedizin*. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013. Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis.
 70. Mirow L, Hildebrand P. Akutes Abdomen. In: Erckenbrecht JF, Jonas S, eds. *Viszeralmedizin: Interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015:85-91.
 71. Buchner F-X. *Das Unklare Akute Abdomen: Der Stellenwert weiterführender diagnostischer Methoden im Vergleich*. [Dissertation]. München: Ludwigs-Maximilians-Universität zu München; 2005. https://edoc.ub.uni-muenchen.de/3259/1/Buchner_Franz.pdf. Accessed October 29, 2021.
 72. Uzunoglu MY, Altintoprak F, Dikicier E, Zengin I. Treatment results of small bowel perforations due to unusual causes. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4). doi:10.12669/pjms.344.14808.
 73. Hauser H, Koter S. Darmverletzungen. In: Hauser H, Buhr HJ, Mischinger H-J, eds. *Akutes Abdomen: Diagnose - Differenzialdiagnose - Erstversorgung -Therapie*. Wien: Springer; 2016:219-224.
 74. Brown CV. Small Bowel and Colon Perforation. *Surgical Clinics of North America*. 2014;94(2):471-475. doi:10.1016/j.suc.2014.01.010.

75. Hines J, Rosenblat J, Duncan DR, Friedman B, Katz DS. Perforation of the mesenteric small bowel: etiologies and CT findings. *Emerg Radiol.* 2013;20(2):155-161. doi:10.1007/s10140-012-1095-3.
76. ZISSIN R, OSADCHY A, GAYER G. Abdominal CT findings in small bowel perforation. *BJR.* 2009;82(974):162-171. doi:10.1259/bjr/78772574.
77. Singh JP, Steward MJ, Booth TC, Mukhtar H, Murray D. Evolution of imaging for abdominal perforation. *annals.* 2010;92(3):182-188. doi:10.1308/003588410X12664192075251.
78. Lo Re G, La Mantia F, Picone D, Salerno S, Vernuccio F, Midiri M. Small Bowel Perforations: What the Radiologist Needs to Know. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2016;37(1):23-30. doi:10.1053/j.sult.2015.11.001.
79. Kuzmich S, Burke CJ, Harvey CJ, Kuzmich T, Fascia DTM. Sonography of Small Bowel Perforation. *American Journal of Roentgenology.* 2013;201(2):W283-W291. doi:10.2214/AJR.12.9882.
80. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-72. doi:10.1136/bmj.312.7023.71.
81. Moura DTH de, Moura BFBH de, Manfredi MA, et al. Role of endoscopic vacuum therapy in the management of gastrointestinal transmural defects. *WJGE.* 2019;11(5):329-344. doi:10.4253/wjge.v11.i5.329.
82. Loske G. Endoscopic negative pressure therapy of the upper gastrointestinal tract. *Chirurg.* 2019;90(S1):1-6. doi:10.1007/s00104-018-0727-x.
83. Loske G, Liedke M, Schlöricke E, Herrmann T, Rucktaeschel F. Endoscopic negative-pressure therapy for duodenal leakage using new open-pore film and polyurethane foam drains with the pull-through technique. *Endoscopy.* 2017;49(12):E300-E302. doi:10.1055/s-0043-119346.
84. Mouly C, Chati R, Scotté M, Regimbeau J-M. Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: Literature review. *Journal of Visceral Surgery.* 2013;150(5):333-340. doi:10.1016/j.jvisc Surg.2013.07.001.
85. BOEY J, CHOI SKY, ALAGARATNAM TT, POON A. A Prospective Validation of Predictive Factors. *Annals of Surgery.* 1987;205(1):22-32. doi:10.1097/00000658-198701000-00005.
86. Faria GR, Almeida AB, Moreira H, Barbosa E, Correia-da-Silva P, Costa-Maia J. Prognostic Factors for Traumatic Bowel Injuries: Killing Time. *World J Surg.* 2012;36(4):807-812. doi:10.1007/s00268-012-1458-7.
87. Tan K-K, Bang S-L, Sim R. Surgery for Small Bowel Perforation in an Asian Population: Predictors of Morbidity and Mortality. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(3):493-499. doi:10.1007/s11605-009-1097-y.
88. Fang J-F, Chen R-J, Lin B-C, et al. Small Bowel Perforation: Is Urgent Surgery Necessary? *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1999;47(3):515-520. doi:10.1097/00005373-199909000-00014.
89. Abbas G, Schuchert MJ, Pettiford BL, et al. Contemporaneous management of esophageal perforation. *Surgery.* 2009;146(4):749-756. doi:10.1016/j.surg.2009.06.058.

90. Schiessel R. The research progress of acute small bowel perforation. *Journal of Acute Disease*. 2015;4(3):173-177. doi:10.1016/j.joad.2015.04.002.
91. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen: Update 2018, 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. In: *AWMF*. 082-006:1-341.
92. Langell JT, Mulvihill SJ. Gastrointestinal Perforation and the Acute Abdomen. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(3):599-625. doi:10.1016/j.mcna.2007.12.004.
93. Lamprecht G, Pape U-F, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed*. 2014;39(02):e57-e71. doi:10.1055/s-0034-1369922.
94. Nützenadel W. Kurzdarmsyndrom. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger JW, Zepp F, Berner R, eds. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020:1637-1638. *Springer Reference Medizin*.
95. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):253-261. doi:10.1016/j.dld.2019.11.013.
96. Kirstein FW, Schulzke J-D. Kurzdarmsyndrom. In: Dignass A, ed. *Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2001:46-58. *Gastroenterologie Update Ser*; v.2000.
97. Feisthammel J, Jonas S, Mössner J, Hoffmeister A. Endoskopische Therapieoptionen für Perforationen und Insuffizienzen des Gastrointestinaltrakts. *Zentralbl Chir*. 2013;138(03):295-300. doi:10.1055/s-0031-1283960.
98. Wettstein M, Frieling T, Lüthen R, et al. Endoskopische Therapie von Leckagen im Gastrointestinaltrakt, an den Gallenwegen und im Pankreas. *Z Gastroenterol*. 2011;49(06):740-748. doi:10.1055/s-0031-1273422.
99. Yang H-Y. Endoscopic fibrin sealant closure of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *WJG*. 2015;21(45):12976. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12976.
100. Yoo YJ, Lee YK, Lee JH, Lee HS. Covered Self-expandable Metallic Stent Insertion as a Rescue Procedure for Postoperative Leakage after Primary Repair of Perforated Duodenal Ulcer. *Korean J Gastroenterol*. 2018;72(5):262. doi:10.4166/kjg.2018.72.5.262.
101. Stavropoulos SN, Modayil R, Friedel D. Current applications of endoscopic suturing. *WJGE*. 2015;7(8):777-789. doi:10.4253/wjge.v7.i8.777.
102. Law R, Martin JA. Endoscopic stitching: techniques and indications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):457-462. doi:10.1097/MOG.0000000000000112.
103. Brewer Gutierrez OI, Amateau SK. Techniques for Endoscopic Suturing. In: Wagh MS, ed. *Gastrointestinal Interventional Endoscopy: Advanced Techniques*. Cham: Springer International Publishing AG; 2020:347-362.
104. Furukawa K, Miyahara R, Funasaka K, et al. Endoscopic Closure of Duodenal Perforation with the Over-the-scope-clipping System. *Intern Med*. 2016;55(21):3131-3135. doi:10.2169/internalmedicine.55.6793.
105. Loske G, Schorsch T, Müller CT. Endoscopic Vacuum Therapy Was Omitted. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(31-32):539. doi:10.3238/arztebl.2016.0539a.

106. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):553-562. doi:10.1097/00000637-199706000-00001.
107. Loske G, Schorsch T, Rucktaeschel F, et al. Open-pore film drainage (OFD): a new multipurpose tool for endoscopic negative pressure therapy (ENPT). *Endosc Int Open.* 2018;06(07):E865-E871. doi:10.1055/a-0599-5886.
108. Li Y, Wu J-H, Meng Y, Zhang Q, Gong W, Liu S-D. New devices and techniques for endoscopic closure of gastrointestinal perforations. *WJG.* 2016;22(33):7453. doi:10.3748/wjg.v22.i33.7453.
109. Loske G, Schorsch T, Mueller C. Endoscopic intraluminal vacuum therapy of duodenal perforation. *Endoscopy.* 2010;42(S 02):E109-E109. doi:10.1055/s-0029-1243947.
110. Loske G, Rucktaeschel F, Schorsch T, Moenkemueller K, Mueller CT. Endoscopic negative pressure therapy (ENPT) for duodenal leakage – novel repair technique using open-pore film (OFD) and polyurethane-foam drainages (OPD). *Endosc Int Open.* 2019;07(11):E1424-E1431. doi:10.1055/a-0972-9660.
111. Yoo T, Hou LA, Reicher S, Chen KT, Eysselein VE. Successful repair of duodenal perforation with endoscopic vacuum therapy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2018;87(5):1363-1364. doi:10.1016/j.gie.2017.11.019.
112. Loske G. Endoskopische Unterdrucktherapie am oberen Gastrointestinaltrakt. *Chirurg.* 2018;89(12):952-959. doi:10.1007/s00104-018-0728-9.
113. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery.* 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
114. Sakaguchi T, Tokuhara K, Nakatani K, Kon M. Laparoscopic management for spontaneous jejunal perforation caused by nonspecific ulcer: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2017;39:309-312. doi:10.1016/j.ijscr.2017.08.048.
115. Kimchi, N. A., Broide, E., Shapiro, M., Scapa, E. Non-traumatic perforation of the small intestine. Report of 13 cases and review of the literature. In: *Hepato-gastroenterology 2002.* 49(46):17-1022.
116. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *British Journal of Surgery.* 2013;101(1):e51-e64. doi:10.1002/bjs.9368.
117. Tomtitchong P, Siribumrungwong B, Vilaichone R-K, Kasetsuwan P, Matsukura N, Chaiyakunapruk N. Systematic Review and Meta-Analysis: Helicobacter pylori Eradication Therapy After Simple Closure of Perforated Duodenal Ulcer. *Helicobacter.* 2012;17(2):148-152. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00928.x.
118. Thorson CM. The Perforated Duodenal Diverticulum. *Arch Surg.* 2012;147(1):81. doi:10.1001/archsurg.2011.821.
119. Bertleff MJOE, Lange JF. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: first choice? A review of literature. *Surg Endosc.* 2010;24(6):1231-1239. doi:10.1007/s00464-009-0765-z.
120. van der Voort M, Heijnsdijk EAM, Gouma DJ. Bowel injury as a complication of laparoscopy. *British Journal of Surgery.* 2004;91(10):1253-1258. doi:10.1002/bjs.4716.

121. RKI. *Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland*. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2017.
122. Fudickar A, Bein B. Anästhesie bei Erwachsenen mit Adipositas. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2019;54(4):242-254. doi:10.1055/a-0636-2782.
123. Ocasio Quinones GA, Woolf A. Duodenal Ulcer: [Updated 2022 May 7]. In: *In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022*.
124. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 2005;140(2):201-208. doi:10.1001/archsurg.140.2.201.
125. Lopez DE, Brown CVR. Diverticulitis: the most common colon emergency for the acute care surgeon. *Scand J Surg*. 2010;99(2):86-89. doi:10.1177/145749691009900208.
126. Kim SH, Shin SS, Jeong YY, Heo SH, Kim JW, Kang HK. Gastrointestinal tract perforation: MDCT findings according to the perforation sites. *Korean J Radiol*. 2009;10(1):63-70. doi:10.3348/kjr.2009.10.1.63.
127. Lunevicius R, Morkevicius M. Comparison of laparoscopic versus open repair for perforated duodenal ulcers. *Surg Endosc*. 2005;19(12):1565-1571. doi:10.1007/s00464-005-0146-1.
128. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer E am. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. doi:10.1002/14651858.CD001546.pub3.
129. Kirschniak A, Kratt T, Stüker D, Braun A, Schurr M-O, Königsrainer A. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;66(1):162-167. doi:10.1016/j.gie.2007.01.034.
130. Al Ghossaini N, Lucidarme D, Bulois P. Endoscopic treatment of iatrogenic gastrointestinal perforations: An overview. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(3):195-203. doi:10.1016/j.dld.2013.09.024.
131. Yang D-H, Byeon J-S, Lee K-H, et al. Is endoscopic closure with clips effective for both diagnostic and therapeutic colonoscopy-associated bowel perforation? *Surg Endosc*. 2010;24(5):1177-1185. doi:10.1007/s00464-009-0746-2.
132. Raju GS, Fritscher-Ravens A, Rothstein RI, et al. Endoscopic closure of colon perforation compared to surgery in a porcine model: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;68(2):324-332. doi:10.1016/j.gie.2008.03.006.
133. Glatz T, Fischer A, Hoepfner J, Thimme R, Walker C, Richter-Schrag H-J. Vacuum sponge therapy using the pull-through technique via a percutaneous endoscopic gastrostomy to treat iatrogenic duodenal perforation. *Endoscopy*. 2015;47(S 01):E567-E568. doi:10.1055/s-0034-1393369.
134. Moura DTH de, do Monte Junior ES, Hathorn KE, Medeiros FS de, Thompson CC, Moura EGH de. Modified endoscopic vacuum therapy in the management of a duodenal transmural defect. *Endoscopy*. 2021;53(1):E17-E18. doi:10.1055/a-1173-7282.
135. Paspatis GA, Arvanitakis M, Dumonceau J-M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(9):792-810. doi:10.1055/a-1222-3191.

136. Raju GS. Endoscopic clip closure of gastrointestinal perforations, fistulae, and leaks. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 1:95-104. doi:10.1111/den.12191.
137. Verlaan T, Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA, Fockens P. Endoscopic closure of acute perforations of the GI tract: a systematic review of the literature. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2015;82(4):618-28.e5. doi:10.1016/j.gie.2015.03.1977.
138. Mennigen R, Senninger N, Laukoetter MG. Novel treatment options for perforations of the upper gastrointestinal tract: Endoscopic vacuum therapy and over-the-scope clips. *WJG.* 2014;20(24):7767-7776. doi:10.3748/wjg.v20.i24.7767.
139. Wichmann D, Jansen KT, Onken F, et al. Endoscopic negative pressure therapy as stand-alone treatment for perforated duodenal diverticulum: presentation of two cases. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):436. doi:10.1186/s12876-021-02018-7.
140. Li X, Peng Q, Zhang Q, Liu Y, Du Z, Wang C. SUCCESSFUL CONSERVATIVE TREATMENT OF AN ELDERLY PATIENT WITH AN ERCP-RELATED DUODENAL PERFORATION ASSOCIATED WITH WIDESPREAD SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA. *Gastroenterology Nursing.* 2018;41(3):240-243. doi:10.1097/SGA.0000000000000260.
141. Martinez-Cecilia D, Arjona-Sanchez A, Gomez-Alvarez M, et al. Conservative management of perforated duodenal diverticulum: a case report and review of the literature. *WJG.* 2008;14(12):1949-1951. doi:10.3748/wjg.14.1949.
142. Schweigert M, Sousa HS, Solymosi N, et al. Spotlight on esophageal perforation: A multinational study using the Pittsburgh esophageal perforation severity scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(4):1002-1009. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.11.055.
143. Llarena NC, Shah AB, Milad MP. Bowel injury in gynecologic laparoscopy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1407-1417. doi:10.1097/AOG.0000000000000855.
144. Bray MS, Borgert AJ, Folkers ME, Kothari SN. Outcome and management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography perforations: A community perspective. *Am J Surg.* 2017;214(1):69-73. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.01.034.
145. Cho KB. The Management of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Duodenal Perforation. *Clin Endosc.* 2014;47(4):341. doi:10.5946/ce.2014.47.4.341.
146. Cirocchi R, Kelly MD, Griffiths EA, et al. A systematic review of the management and outcome of ERCP related duodenal perforations using a standardized classification system. *The Surgeon.* 2017;15(6):379-387. doi:10.1016/j.surge.2017.05.004.
147. Ahmed N, Kuo Y-H, Lepis G. Emergency Laparotomy and Outcomes in Penetrating Small Bowel Perforation in Unstable Patients. *Cureus.* 2019. doi:10.7759/cureus.6022.
148. Bestehorn K. Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, eds. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen.* Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2014:83-85.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer erstellt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer (Ärztlicher Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie) und Frau Dr. Dörte Wichmann (Oberärztin in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie). Die statistische Auswertung erfolgte nach der Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen eigenständig.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Reutlingen, den 24.06.2022

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Onken F, Schweizer U, Duckwoth-Mothes B, Thiel K, Yurttas C, Fusco S, Königsrainer A, Wichmann D: Genese, Klinik und Therapie von Dünndarmperforationen.: Systematisches Review und retrospektive, monozentrische Datenanalyse. In: *chirurgische praxis* 2022; 89. 89/1:37-51.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich in der Zeit der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Königsrainer für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie durchführen zu können, bedanken.

Des Weiteren möchte ich Dr. med. Dörte Wichmann für die wissenschaftliche Betreuung bei der Erstellung meiner Promotionsarbeit danken. Danke für die gute Stimmung, die geduldige Beantwortung all meiner Fragen, für die zügigen, stets konstruktiven Rückmeldungen, die Motivation, die genaue Durchsicht der Arbeit und die ständige, unkomplizierte Erreichbarkeit.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Feng herzlich bedanken.

Meinen Freundinnen und Freunden danke ich für das offene Ohr, die aufmunternden und hilfreichen Gespräche und ihren geteilten Erfahrungsschatz. Ihr seid Vorbilder und habt an die Vollendung dieser Arbeit geglaubt, wenn ich Zweifel hatte. Besonderen Dank haben dabei Lisa für das Korrekturlesen, die regelmäßige Hilfe bei der Strukturierung und Selbstorganisation meiner Arbeit sowie konstruktives Feedback und Kendra für die konstante liebevolle, freundschaftliche und professionelle Begleitung, für kluge Gedanken, Verständnis, Ratschläge und mutiges Nachfragen verdient.

Meinen Kindern danke ich für ihr Bemühen mir Zeit zum Schreiben zu ermöglichen und ihre Fähigkeit mich abseits des Schreibtisches auf ganz andere Gedanken zu bringen. Allen Familien, die uns im letzten Jahr bei der Kinderbetreuung unterstützt haben, gilt ebenso mein Dank. Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern für alle alltägliche und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der letzten Jahre.

Und last but not least danke ich meinem Mann für all sein Zutun zu der vorliegenden Arbeit. Danke, Lukas, für deine mentale und praktische Unterstützung, für dein Commitment zu mir und meinem Plan, dein an-mich-glauben, jeden an den Computer gebrachten Kaffee und alle Entbehrungen, die du für dieses Projekt in Kauf genommen hast. Ohne dich würde es diese Arbeit nicht geben.

Lebenslauf

10. Lebenslauf

In der Online Version nicht enthalten.