

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit chronischem
Darmversagen unter langfristiger parenteraler Ernährung:
Eine systematische Übersicht zum Vergleich sojaölbasierter und misch- und
fischöhlhaltiger Lipidemulsionen.

Bachelorarbeit

Studiengang Ökotrophologie

vorgelegt von

Isabel-Sophie Karmann

Matrikelnummer: [REDACTED]

Hamburg

am 16.03.2026

Betreuende Professorin:

Prof. Dr. Nina Riedel

(HAW Hamburg)

Zweite Prüfende:

Raika Mühlberg

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1. Einführung.....	3
1.1 Chronisches Darmversagen.....	3
1.2 IFALD als Komplikation der PE.....	3
1.3 Rolle der Lipidemulsionen bei der Progression der IFALD.....	5
1.4 Forschungslücke.....	6
1.5 Zielstellung.....	7
2. Methodik.....	7
2.1 Studienwahl / Suchstrategie.....	8
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
2.3 Datenextraktion.....	13
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	14
3.2 Lebertransaminasen (AST und ALT).....	17
3.3 Gesamtbilirubin.....	18
3.4 Weitere Parameter.....	19
4. Diskussion.....	20
4.1 Bedeutung der Beobachtungsdauer.....	21
4.2 Aussagekraft biochemischer Parameter.....	22
4.3 Einordnung in Leitlinien und bestehende Evidenz.....	23
4.4 Beitrag der Arbeit und klinische Implikationen.....	25
4.5 Methodische Einordnung der eingeschlossenen Studien.....	26
4.6 Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	27
5. Schlussfolgerungen.....	29
Literaturverzeichnis.....	31
Eidesstaatliche Erklärung.....	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flowchart des Studienselektionsprozesses. Eigene Darstellung basierend auf dem PRISMA 2020 Flow Diagram (Page et al., 2021)	9
---	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien im PICOS-Schema	12
Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Studien sowie der zentralen Ergebnisse.	16
Tabelle 3: Ergebnisübersicht der einzelnen Laborparameter	20

Abkürzungsverzeichnis

ALP	-	Alkalische Phosphatase
ALT	-	Alanin-Aminotransferase
AST	-	Aspartat-Aminotransferase
CIF	-	Chronic Intestinal Failure (chronisches Darmversagen)
DGEM	-	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ESPEN	-	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
GGT	-	γ -Glutamyltransferase
HPN	-	Home Parenteral Nutrition
HPE	-	Heimparenterale Ernährung
IFALD	-	Intestinal Failure-Associated Liver Disease
LCT	-	Long-Chain Triglycerids (langkettige Triglyceride)
MCT	-	Medium-Chain Triglycerides (mittelkettige Triglyceride)
PE	-	Parenterale Ernährung
PICOS	-	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design
PICOR	-	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Result
PNALD	-	Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease
PRISMA	-	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	-	Randomized Controlled Trial
SBS	-	Short Bowel Syndrome
SMOF	-	Sojaöl, mittelkettige Triglyceride, Olivenöl und Fischöl
TG	-	Triglyceride
TPN	-	Total Parenteral Nutrition

Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit chronischem Darmversagen unter langfristiger parenteraler Ernährung: Eine systematische Übersicht zum Vergleich sojaölbasierter und misch- und fischöhlhaltiger Lipidemulsionen.

Zusammenfassung

Einführung:

Das chronische Darmversagen (chronic intestinal failure, CIF) erfordert bei betroffenen Patient*innen häufig eine langfristige parenterale Ernährung (PE). Eine relevante hepatische Komplikation dieser Therapie ist das intestinal failure-associated liver disease (IFALD). Die Zusammensetzung der Lipidkomponente der PE gilt als potenziell modifizierbarer Einflussfaktor auf die Progression dieser Erkrankung. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss sojaölbasierter im Vergleich zu misch- und fischöhlhaltigen Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE zu untersuchen.

Methodik:

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Google Scholar durchgeführt. Die Recherche orientierte sich an den PRISMA-Leitlinien. Eingeschlossen wurden klinische Studien mit erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE, in denen unterschiedliche Lipidemulsionen hinsichtlich leberbezogener Outcomes verglichen wurden. Insgesamt konnten vier Studien in die Analyse eingeschlossen werden.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigen eine insgesamt begrenzte und heterogene Evidenzlage. Für die Lebertransaminasen Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ergaben sich überwiegend keine konsistenten Unterschiede zwischen den untersuchten Lipidemulsionstypen. Hinsichtlich des Gesamtbilirubins zeigten einzelne Studien mit längerer Beobachtungsdauer Hinweise auf günstigere Verläufe unter misch- beziehungsweise fischöhlhaltigen Lipidemulsionen.

Diskussion/Schlussfolgerung:

Zusammenfassend deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass die Zusammensetzung der Lipidkomponente in der PE insbesondere im Langzeitverlauf Einfluss auf cholestatische Parameter haben kann. Eine eindeutige therapeutische Priorisierung bestimmter Lipidemulsionen lässt sich auf Grundlage der aktuellen Evidenz jedoch nicht ableiten. Weitere prospektive Studien mit größeren Stichproben und klar definierten klinischen Endpunkten sind erforderlich.

Abstract

Introduction:

Chronic intestinal failure (CIF) often requires long-term parenteral nutrition (PN) in affected patients. A relevant hepatic complication of this therapy is intestinal failure-associated liver disease (IFALD). The composition of the lipid component of PN is considered a potentially modifiable factor influencing the progression of this disease. The aim of this study was to investigate the influence of soybean oil-based lipid emulsions compared to mixed and fish oil-based lipid emulsions on the progression of IFALD in adult patients with CIF undergoing long-term PN.

Methods:

To address the research question, a systematic literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases. The search was based on the PRISMA guidelines. Clinical studies with adult patients with CIF undergoing long-term PN in which different lipid emulsions were compared in terms of liver-related outcomes were included. A total of four studies were included in the analysis.

Results:

Overall, the evidence is limited and heterogeneous. For the liver transaminases aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, there were predominantly no consistent differences between the lipid emulsion types investigated. With regard to total bilirubin, individual studies with longer observation periods indicated more favorable outcomes with mixed or fish oil-containing lipid emulsions.

Discussion/Conclusion:

In summary, the available data suggest that the composition of the lipid component in PN may influence cholestatic parameters, particularly in the long term. However, based on the current evidence, it is not possible to clearly prioritize certain lipid emulsions for therapeutic use. Further prospective studies with larger sample sizes and clearly defined clinical endpoints are needed.

1. Einführung

1.1 Chronisches Darmversagen

Das Krankheitsbild des Darmversagens beschreibt die dauerhaft eingeschränkte Funktion des Darms, wodurch die ausreichende Aufnahme von Energie, Makro- und Mikronährstoffen sowie die Aufnahme von Flüssigkeit über den Gastrointestinaltrakt nicht mehr gewährleistet ist (Lamprecht et al., 2014).

Das Darmversagen lässt sich in drei Typen klassifizieren, wobei Typ III das chronische Darmversagen (engl. chronic intestinal failure, CIF) beschreibt. Beim CIF besteht die Notwendigkeit einer teil- oder vollbilanzierten parenteralen Ernährungstherapie, um Nährstoff- und Flüssigkeitsdefizite auszugleichen, und so zu einer Verbesserung der Lebensqualität beizutragen (Lamprecht et al., 2014). Schwere gastrointestinale oder systemisch benigne Erkrankungen, sowie das Endstadium intraabdomineller beziehungsweise pelviner Malignome können Ursache für das Auftreten eines CIF sein (Pironi et al., 2016).

Die parenterale Ernährung (PE) beziehungsweise die heimparenterale Ernährung (HPE) weist bei erwachsenen Patient*innen, welche aufgrund benigner Erkrankungen an CIF leiden, eine hohe Langzeitüberlebensrate auf (Pironi et al., 2016). Somit ist die PE/HPE nach Einschätzung der S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) zum chronischen Darmversagen sowie die Leitlinie der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) zum chronischen Darmversagen die primäre und lebensrettende Therapie bei CIF (Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016, 2023).

Die HPE beschreibt die PE in der Häuslichkeit und ist dann indiziert, wenn durch die orale und auch enterale Aufnahme der Nährstoffbedarf nicht ausreichend gedeckt werden kann und eine Versorgung über den stationären Aufenthalt hinaus nötig ist (Bischoff et al., 2024).

1.2 IFALD als Komplikation der PE

Eine Komplikation der langfristigen PE/HPE ist das intestinal failure-associated liver disease (IFALD) (Pironi et al., 2016, 2023). In früherer Literatur wird häufig die Terminologie parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) verwendet. Vor dem Hintergrund der multifaktoriellen Pathogenese der Erkrankung hat sich heute der Begriff IFALD etabliert (Lee et al., 2020).

IFALD beschreibt eine hepatische Komplikation, welche in Zusammenhang mit dem CIF auftritt. Eine standardisierte Definition der IFALD existiert aktuell nicht (Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016, 2023). Typische histologische Veränderungen bei Auftreten einer IFALD sind hepatische Steatose, portale Inflammation und Ödem, duktiläre Reaktion und Duktopenie sowie portale und perivenuläre Fibrose. Eine standardisierte Einteilung der Stadien der IFALD existiert für Erwachsene

im Gegensatz zu Kindern und Jugendlichen nicht. Die Diagnostik der IFALD erfordert eine integrierte Bewertung von klinischen Befunden, biochemischen Parametern, radiologischen Untersuchungen und gegebenenfalls histologischen Befunden (Pironi et al., 2016, 2023).

Zu den häufig verwendeten biochemischen Parametern zur Beurteilung der Leberfunktion zählen die Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT). Diese Enzyme werden bei Schädigung der Hepatozyten vermehrt in den Blutkreislauf freigesetzt und gelten daher als sensitive Marker für hepatozelluläre Veränderungen. Erhöhte AST- und ALT-Konzentrationen können im Zusammenhang mit verschiedenen Lebererkrankungen auftreten und werden auch bei Patient*innen mit IFALD im Rahmen der Verlaufsbeurteilung herangezogen, um mögliche hepatozelluläre Schädigungen unter langfristiger PE zu erfassen (Abi-Aad et al., 2025; Lee et al., 2020).

Neben diesen Transaminasen spielen auch Parameter eine Rolle, die auf cholestatische Veränderungen der Leber hinweisen können. Hierzu zählen insbesondere das Gesamtbilirubin, die γ -Glutamyltransferase (GGT) sowie die alkalische Phosphatase (ALP). Ein Anstieg des Gesamtbilirubins kann auf eine eingeschränkte biliäre Ausscheidungsfunktion hinweisen und wird häufig als Marker cholestatischer Prozesse verwendet. Auch erhöhte GGT- und ALP-Konzentrationen können mit einer Störung des Gallenflusses oder Veränderungen der Gallengänge in Verbindung stehen. Bei Patient*innen mit IFALD werden daher häufig mehrere dieser Parameter gemeinsam betrachtet, um mögliche Veränderungen der Leberfunktion unter PE zu erkennen (Lee et al., 2020; Tabone et al., 2024).

Darüber hinaus werden in Studien, welche die PE und IFALD in Verbindung setzen, teilweise auch metabolische Parameter berücksichtigt. Hierzu gehören Serumtriglyceride, die Hinweise auf die metabolische Verarbeitung der verabreichten Lipidemulsion geben können. Veränderungen der Triglyceridkonzentration können auf eine eingeschränkte Lipidverwertung oder eine Überversorgung mit Lipiden hinweisen. Ergänzend werden in einigen Untersuchungen antioxidative Marker analysiert, da unterschiedliche Lipidemulsionen variierende Mengen an antioxidativen Prozessen beeinflussen können. Dazu gehört Vitamin E. (Abi-Aad et al., 2025; Mundi et al., 2016).

Vor Diagnosestellung ist der Ausschluss anderer potenzieller Ursachen erforderlich, einschließlich Choledocholithiasis, Hepatitiden und Sepsis. Ätiologische Einflussfaktoren, welche ursächlich zum Auftreten der IFALD wirken, sind Sepsis, intestinale Anatomie, orale und enterale Ernährung, der Applikationsrhythmus der PE sowie Nährstoffmängel beziehungsweise -überversorgung. Die Mortalität von Patient*innen mit IFALD wird je nach Studie mit 0 – 20% angegeben (Pironi et al., 2016, 2023), was die klinische Relevanz dieser Komplikation unterstreicht.

1.3 Rolle der Lipidemulsionen bei der Progression der IFALD

Als multifaktorielles Krankheitsbild spielen bei der IFALD neben patient*innebezogenen und infektiösen Faktoren insbesondere therapieassoziierte Faktoren der PE eine Rolle. Die Zusammensetzung der PE ist ein potentiell modifizierbarer Einflussfaktor auf die Progression der IFALD, weswegen insbesondere die Lipidkomponente in den Fokus rückt (Pironi et al., 2016, 2023).

Nationale und internationale Leitlinien weisen auf den Zusammenhang zwischen der Prävalenz der IFALD und der Auswahl der Lipidemulsion der PE bei Patient*innen mit CIF hin. Die Zusammensetzung der Lipidkomponente wird als möglicher Einflussfaktor auf das Auftreten hepatischer Komplikationen beschrieben (Bischoff et al., 2024; Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016, 2023).

Lipidemulsionen haben sich im Verlauf in Bezug auf die Zusammensetzung weiterentwickelt, und lassen sich in vier Generationen einteilen. Lipidemulsionen auf Basis von Sojaöl bilden die erste Generation. Als erste stabile Lipidemulsion sind sie der Ausgangspunkt für die Entwicklung alternativer Emulsionen. Lipidemulsionen zweiter Generation wurden mit dem Ziel einer besseren metabolischen Verwertung entwickelt und enthalten typischerweise eine Kombination aus langkettigen Triglyceriden (engl. Long-Chain Triglycerides, LCT) und mittelkettigen Triglyceriden (engl. Medium-Chain Triglycerides, MCT). Lipidemulsionen dritter Generation enthalten Olivenöl als zusätzliche Lipidquelle, um den Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zu erhöhen und gleichzeitig den Gehalt an Omega-6-Fettsäuren zu senken. Lipidemulsionen der vierten Generation bestehen aus Fischöl oder beinhalten einen Anteil an Fischöl in Mischemulsionen. Dadurch weisen sie einen hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und einen geringeren Phytosterolgehalt auf. Ein häufig verwendetes Beispiel einer solchen Mischlipidemulsion ist die sogenannte SMOF-Lipidemulsion. Die Bezeichnung steht für die Kombination aus Sojaöl, MCT, Olivenöl und Fischöl (Mundi et al., 2016).

Lipidemulsionen auf Basis von Sojaöl enthalten eine hohe Konzentration der Omega-6-Fettsäure Linolsäure, welche im Körper in Arachidonsäure umgewandelt und mit proinflammatorischen Prozessen in Verbindung gebracht wird. Auch enthalten sie Phytosterole in höherer Konzentration, was zu einer Akkumulation dieser im Plasma, in Zellmembranen und in Plasmalipoproteinen führt. Die Produktion von Gallensäure aus Phytosterolen und eine reduzierte biliäre Gallensäureexkretion wird gefördert. Zusammen mit einer geringen Vitamin-E-Konzentration stehen diese durch die Zusammensetzung der Lipidemulsion auf Basis von Sojaöl in Verdacht, das Auftreten hepatischer Komplikationen wie die IFALD zu begünstigen und die Progression zu fördern (Bischoff et al., 2024).

Vor diesem Hintergrund wird als Alternative zu sojaölbasierten Lipidkomponenten in aktuellen Leitlinien der Einsatz Mischölemulsionen (LCT/MCT, Olivenöl, Fischöl) und Fischölemulsionen mit positiven Effekten auf die Progression der IFALD in Verbindung gebracht (Bischoff et al., 2024; Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016, 2023). Der höhere Gehalt an Omega-3-Fettsäuren bei Misch- und Fischölemulsionen fördert die Synthese antiinflammatorischer Mediatoren. Zusätzlich

weisen sie eine geringere Konzentration an Phytosterolen auf (Bischoff et al., 2024; Pironi et al., 2023).

Die S-3 Leitlinie der DGEM zur HPE stellt zwei zentrale Strategien zur Prävention und Therapie der hepatischen Komplikationen wie die IFALD vor: Die Dosisreduktion sojabasierter Lipidemulsionen und der Einsatz alternativer Lipidemulsionen mit einem günstigeren Fettsäureverhältnis. Diese alternativen Lipidemulsionen sollen auf LCT/MCT, Olivenöl- und/oder Fischöl basieren. Fischöhlhaltige Mischölemulsionen sind bei hepatischen Komplikationen empfohlen (Bischoff et al., 2024).

Nach Empfehlung der aktualisierten ESPEN-Leitlinie zum CIF soll die Lipidkomponente der PE so angepasst werden, dass einerseits die Gesamtfettmenge reduziert, aber auch das Verhältnis von Omega-6-Fettsäuren zu Omega-3-Fettsäuren gesenkt wird (Pironi et al., 2016, 2023). Zudem wird empfohlen, die Menge sojaölbasierter Lipidemulsionen in der PE auf ≤ 1 g/kg Körpergewicht/Tag zu begrenzen. Höhere Dosierungen stehen in Verdacht, das Risiko für das Auftreten der IFALD zu erhöhen. Zur Reduktion der Exposition gegenüber Omega-6-Fettsäuren und Phytosterolen ist der Einsatz alternativer Lipidemulsionen mit Olivenöl-, MCT- oder Fischölanteilen dann empfohlen, wenn >1 g/kg Körpergewicht/Tag der Lipidkomponente benötigt wird (Pironi et al., 2023).

1.4 Forschungslücke

Nationale und internationale Leitlinien beschreiben zwar einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten hepatischer Komplikationen bei Patient*innen mit CIF und der Zusammensetzung parenteraler Lipidemulsionen (Bischoff et al., 2024; Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016, 2023), die zugrundeliegende Evidenzlage ist jedoch bislang uneinheitlich.

Die S-3 Leitlinie zur HPE empfiehlt den Einsatz von Mischölemulsionen statt rein sojaölbasierter Lipidemulsionen bei hepatischen Komplikationen bei CIF-Patient*innen, bezieht sich dabei jedoch nicht explizit auf die IFALD (Bischoff et al., 2024). Die aktualisierte ESPEN-CIF-Leitlinie weist auf die Auswahl einer Lipidemulsion mit einem günstigeren Verhältnis von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren hin, stellt aber auch klar, dass keine klare Empfehlung aufgrund der geringen Evidenzlage ausgesprochen werden kann (Pironi et al., 2016, 2023). Im Gegensatz dazu sprechen ältere Leitlinien keine konkrete Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz alternativer Lipidemulsionen aus (Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016). Die Unterschiede in den Leitlinienempfehlungen lassen sich durch die jeweiligen Veröffentlichungszeitpunkte sowie die seitdem gewachsene wissenschaftliche Evidenz erklären. Eine Priorisierung bestimmter alternativer Lipidemulsionen gegenüber reiner sojaölbasierter Lipidemulsionen erfolgt in keiner der Leitlinien (Bischoff et al., 2024; Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016), was die Unsicherheit innerhalb der Evidenzlage widerspiegelt.

Hinzu kommt, dass ein Großteil der vorhandenen Studien auf pädiatrischen Populationen basiert, sodass die Übertragbarkeit auf erwachsene Patient*innen mit CIF mit langfristiger PE nur

eingeschränkt möglich ist (Lamprecht et al., 2014). Existierende Studien unterscheiden sich hinsichtlich Studiendesign, Beobachtungsdauer und Definition der IFALD, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Konsistente Langzeitdaten, welche den Einfluss unterschiedlicher Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF untersuchen, fehlen. Auf die begrenzte Evidenzbasis und den weiteren Forschungsbedarf weisen die Leitlinien explizit hin. (Bischoff et al., 2024; Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016)

Diese Unsicherheiten in der Evidenzlage werden auch in aktuellen Übersichtsarbeiten bestätigt. Die Auswahl der Lipidemulsion als modifizierbarer Faktor im Hinblick auf die Progression der IFALD und die möglichen Vorteile von misch- und fischöhlhaltiger Lipidemulsionen werden auch hier beschrieben. Gleichzeitig wird auch hier wie in den Leitlinien aufgrund heterogener Studiendesigns, variierender Definitionen der IFALD und unterschiedlicher Endpunkte die Evidenz als begrenzt bewertet. Auch erschweren der Mangel an konsistenten Langzeitdaten bei erwachsenen Patient*innen mit CIF und standardisierte diagnostische Kriterien eine eindeutige Bewertung der Krankheitsprogression. Der Bedarf an systematischen Analysen, welche speziell den Einfluss verschiedener Lipidemulsionen auf Erwachsene untersuchen, wird in aktuellen Reviews betont (Mundi et al., 2025; Tabone et al., 2024).

Vor diesem Hintergrund besteht eine Forschungslücke hinsichtlich einer aktuellen und systematischen Bewertung der verfügbaren Evidenz zum Einfluss verschiedener Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE.

1.5 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Progression der IFALD bei Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche, mit besonderem Fokus auf den Einfluss verschiedener Lipidemulsionen zu untersuchen. Dabei wird der Einsatz von sojaölbasierten Lipidemulsionen mit misch- und fischöhlhaltigen Lipidemulsionen im Hinblick auf hepatische Parameter verglichen.

2. Methodik

Vor dem Hintergrund der dargestellten uneinheitlichen Evidenzlage und der fehlenden konsistenten Langzeitdaten bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE wurde zur Beantwortung der Zielstellung eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Durch dieses methodische Vorgehen soll die aktuell verfügbare Evidenz zum Einfluss verschiedener Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD strukturiert, transparent und nachvollziehbar erfasst sowie vergleichend ausgewertet werden. Im folgenden Methodenkapitel werden die Suchstrategie, die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Vorgehensweise der Datenextraktion dargestellt.

2.1 Studienwahl / Suchstrategie

Diese systematische Literaturrecherche orientierte sich in ihrer Durchführung und Berichterstattung an den PRISMA-Leitlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) aus 2020. Für die Recherche wurden die elektronischen Datenbanken Google Scholar und PubMed verwendet, welche eine breite Abdeckung biomedizinischer sowie ernährungswissenschaftlicher Fachliteratur gewährleisten. Die Suche beschränkte sich auf die Datenbanken, es wurden keine Register mit einbezogen. Der Publikationszeitraum wurde auf die letzten zehn Jahre begrenzt (2016-2026), um die aktuelle Datenlage wiederzugeben. Zur Suche wurden die Sprachen Englisch und Deutsch verwendet. Zusätzlich wurde Reference Tracking eingesetzt, um weitere potenziell relevante Publikationen mit einzuschließen. Die systematische Datenbankrecherche fand im Zeitraum vom 06.02.2026 bis zum 15.02.2026 statt.

Die Suchstrategie umfasste Suchbegriffe zu folgenden Themenbereichen: IFALD (und verwandte Begriffe wie PNALD), parenterale Ernährung, Lipidemulsionen (Sojaöl-, Fischöl- und Mischölemulsionen) und Krankheitsprogression bzw. leberbezogene Outcomes. Die Begriffe wurden mithilfe der Booleschen Operatoren kombiniert. Damit konnte die Sensitivität wie auch die Spezifität der Suche optimiert werden. Um relevante Studien umfassend zu erfassen, wurden Synonyme und unterschiedliche Schreibweisen berücksichtigt.

Die Suchstrategien wurden datenbankspezifisch angepasst, um sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine ausreichende Spezifität der Literatursuche sicherzustellen. Für Google Scholar wurde ein detaillierterer Suchstring mit zusätzlichen Synonymen und Begriffskombinationen eingesetzt, da die Plattform ein sehr breites und weniger strukturiertes Suchumfeld bietet. So konnte die Trefferzahl eingegrenzt und die Relevanz der Ergebnisse erhöht werden. Die Datenbank PubMed ist stärker auf biomedizinische Fachliteratur ausgerichtet, weswegen ein fokussierter Suchstring eingesetzt wurde, welcher eine gezieltere Suche ermöglichte.

Folgender Suchstring wurde bei Google Scholar genutzt: ("intestinal failure associated liver disease" OR "IFALD" OR "parenteral nutrition associated liver disease" OR "PNALD" OR "cholestasis" OR "liver dysfunction" OR "liver disease" OR "Lebererkrankung" OR "Cholestase") AND ("chronic intestinal failure" OR "intestinal failure" OR "short bowel syndrome" OR "SBS" OR "chronisches Darmversagen" OR "Kurzdarmsyndrom") AND ("parenteral nutrition" OR "total parenteral nutrition" OR "TPN" OR "PN" OR "home parenteral nutrition" OR "HPN" OR "parenterale Ernährung" OR "totale parenterale Ernährung") AND ("lipid emulsion*" OR "fat emulsion*" OR "Lipidemulsion*" OR "Fettemulsion*") AND ("soybean oil" OR "soya oil" OR "soybean oil-based" OR "soya-based" OR "soybean oil lipid emulsion" OR "sojaölbasiert*" OR "Lipidemulsion auf Sojaölbasis") AND ("fish oil" OR "omega-3" OR "fish oil-containing" OR "mixed lipid emulsion*" OR "SMOF" OR "olive oil" OR "MCT" OR "fischöhlhaltig*" OR "mischlipid*" OR "Mischlipidemulsion*") AND

("progression" OR "deterioration" OR "worsening" OR "disease progression" OR "Verlauf" OR "Progression" OR "Verschlechterung") AND ("adult*" OR "erwachsen*"). Die Suche erzeugte ca. 6940 Treffer. Aufgrund der plattformbedingten Limitation, die die Anzeige auf maximal 1000 Treffer beschränkt, wurden die ersten 1000 Ergebnisse gemäß der standardmäßigen Relevanzsortierung systematisch gescreent.

Bei PubMed wurde folgender Suchstring genutzt: „("intestinal failure associated liver disease" OR "IFALD" OR "PNALD") AND ("parenteral nutrition") AND ("lipid emulsion" OR "soybean oil" OR "fish oil"). Die Suche ergab 140 Treffer.

Insgesamt ergab sich eine Anzahl von 1140 Treffern. Die Auswahl der Studien erfolgte stufenweise. Zunächst wurden alle Treffer in den ausgewählten Datenbanken identifiziert. Potenzielle Dubletten wurden im Verlauf des Auswahlprozesses identifiziert und entfernt. Daraufhin wurde ein Titelscreening durchgeführt, bei dem von 1140 Publikationen 992 ausgeschlossen wurden. Bei dem darauffolgenden Abstractscreening wurden von den 148 verbliebenen Publikationen 120 ausgeschlossen. Im letzten Schritt wurden die Volltexte bewertet und von den 28 geprüften Publikationen 25 ausgeschlossen. Inkludiert wurden 3 Studien. Zusätzlich konnte durch Reference Tracking eine weitere Studie eingeschlossen werden, woraus sich eine Gesamtzahl von 4 inkludierten Studien ergab. Dieser Auswahlprozess wird im PRISMA-Flowchart dargestellt (siehe Abbildung 1).

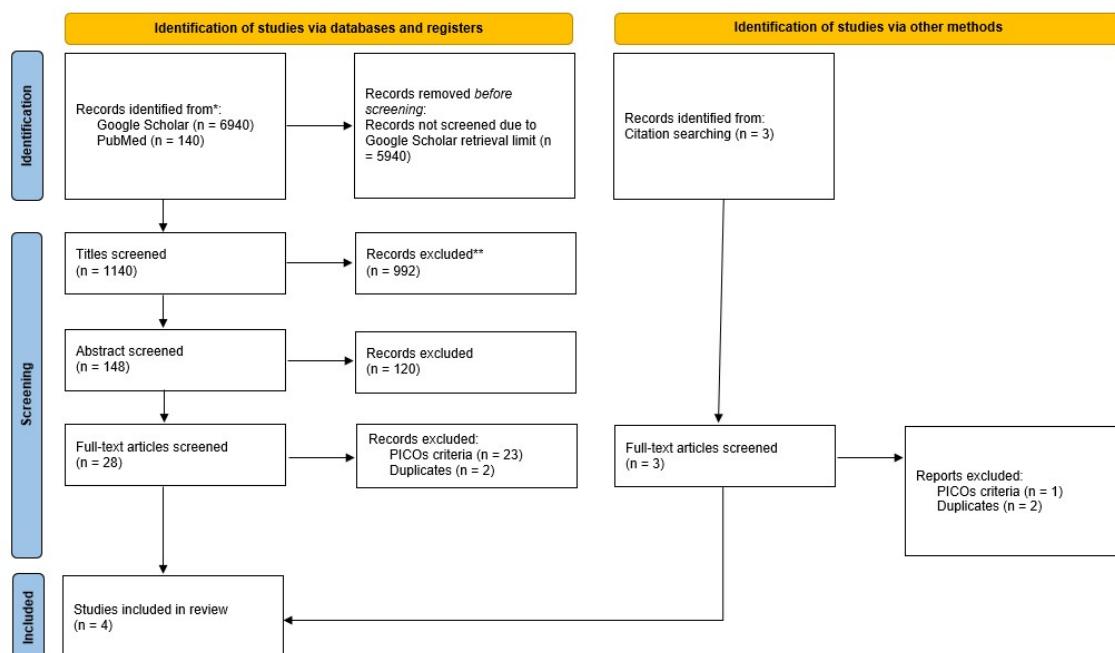


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart des Studienselektionsprozesses. Eigene Darstellung basierend auf dem PRISMA 2020 Flow Diagram (Page et al., 2021)

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu Beginn der Literaturrecherche wurden Ein- und Ausschlusskriterien anhand des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) definiert, um die strukturierte Auswahl geeigneter Studien zu gewährleisten. Dies hatte zum Ziel, die Studienauswahl reproduzierbar und transparent zu gestalten, sowie eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten.

Population: Eingeschlossen wurden Studien mit erwachsenen Patient*innen (≥ 18 Jahre), welche an CIF erkrankt sind. Zusätzlich sollen die Patient*innen langfristig (≥ 6 Monate) PE erhalten haben. Der Krankheitsverlauf der IFALD unterscheidet sich bei Erwachsenen hinsichtlich der Pathophysiologie, klinischen Verläufe sowie therapeutischen Strategien von pädiatrischen Populationen (Lamprecht et al., 2014). Aus diesem Grund wurden Studien mit Kindern und Jugendlichen ausgeschlossen, um eine homogene Studienpopulation zu gewährleisten. Ebenso wurden Studien mit akutem intestinalem Versagen nicht berücksichtigt, da sich diese klinisch und prognostisch von dem Verlauf des CIF unterscheiden.

Wenn vor Beginn der Gabe von PE eine manifeste schwere Lebererkrankung (Leberzirrhose, virale Hepatitis, alkoholassozierte Lebererkrankung) vorlag, wurden diese Studien ebenfalls ausgeschlossen. Dadurch wurde vermieden, dass Ergebnisse durch vorbestehende hepatische Schädigungen verzerrt werden, und der Fokus eindeutig auf leberbezogene Veränderung durch die PE liegt. Tierstudien und In-vitro-Studien blieben ebenfalls unberücksichtigt, da sie keine patientenbezogenen klinischen Endpunkte abbilden und somit nicht zur Beantwortung der klinisch orientierten Forschungsfrage geeignet sind.

Intervention: Eingeschlossen wurden Studien, die den Einsatz unterschiedlicher Lipidemulsionen im Kontext der PE untersuchen. Dabei lag der Fokus auf sojaölbasierten Lipidemulsionen, mischölhaltigen Lipidemulsionen (Kombination aus Sojaöl MCT/LCT, Olivenöl und/oder Fischöl) und fischölbasierten Lipidemulsionen.

Studien, welche keine Angaben zu den verwendeten Lipidemulsionen machen, wurden ausgeschlossen, da eine Zuordnung der Ergebnisse zu spezifischen Interventionen nicht möglich gewesen wäre. Studien, in welchen zusätzlich experimentelle hepatoprotektive Interventionen durchgeführt wurden, wurden ebenfalls nicht in die Betrachtung einbezogen, sofern eine isolierte Bewertung des Effekts der Lipidemulsionen nicht möglich war. Dadurch sollen mögliche Verzerrungen durch weitere Einflussgrößen minimiert werden.

Comparison: Studien, welche einen direkten Vergleich zwischen sojaölbasierten und misch- und/oder fischölbasierten Lipidemulsionen liefern, oder eine Umstellung innerhalb derselben Population, wurden eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Studien, bei welchen keine Vergleichsgruppe existierte, oder kein Vergleich zwischen den verschiedenen Lipidemulsionen stattfand, da in diesen Fällen sonst keine Aussage über potenzielle Unterschiede zwischen den untersuchten Interventionen möglich gewesen wäre.

Outcome: Als relevante Ergebnisse wurden sowohl klinisch definierte IFALD als auch IFALD-assoziierte hepatische Laborparameter eingeschlossen. Zu Letzteren zählen Gesamtbilirubin, ALT, AST, GGT und ALP. Studien, welche strukturelle Leberveränderungen (Steatose, Cholestase, Fibrose) als Ergebnis beinhalten, wurden ebenfalls inkludiert. Aufgrund einer fehlenden einheitlichen IFALD-Definition (Lamprecht et al., 2014; Pironi et al., 2016, 2023) wurden neben klinischen Diagnosen auch leberbezogene Surrogatmarker in die Analyse eingeschlossen.

Unberücksichtigt blieben auch Studien ohne leberbezogene Outcomes, sowie Untersuchungen, welche ausschließlich metabolische oder ernährungsbezogene Parameter ohne Bezug zur Leberfunktion analysieren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, welche kurzfristige Laborveränderungen ohne Verlaufsbezug berichteten.

Study Design: Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und prospektive sowie retrospektive Beobachtungsstudien. Durch diese Auswahl können klinische Daten unter realen Versorgungsbedingungen abgebildet werden und der Zusammenhang zwischen dem Lipidemulsionstyp und den leberbezogenen Outcomes kann hergestellt werden.

Aufgrund begrenzter methodischer Transparenz und detaillierter Ergebnisdarstellungen wurden narrative Reviews, Kommentare, Editorials, Expertenmeinungen sowie Konferenzabstracts ausgeschlossen. Einzelfallberichte wurden nicht berücksichtigt, da sie aufgrund der geringen Fallzahl und der fehlenden Vergleichsmöglichkeit keine systematische Beantwortung der Forschungsfrage ermöglichen.

Eine Übersicht der PICOS-Kriterien ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien im PICOS-Schema

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Popula- tion	• Erwachsene Patient*innen (≥ 18 Jahre) • CIF • Langfristige PE (≥ 6 Monate) • Keine manifeste Lebererkrankung vor Beginn der PE • Diagnostizierte IFALD oder Vorliegen IFALD-assoziiierter Leberveränderungen zu Studienbeginn	• Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) • Akutes Darmversagen • Kurzfristige PE (< 6 Monate) • Vorbestehende schwere Lebererkrankungen • Tierstudien und In-vitro Studien
Inter- vention	• Anwendung sojaölbasierter Lipidemulsionen • Anwendung von Mischlipidemulsionen (Sojaöl, MCT/LCT, Olivenöl/Fischöl) • Anwendung fischölbasierter Lipidemulsionen	• Studien mit Angaben zur Art der Lipidemulsion • Zeitgleich zusätzliche experimentelle hepatoprotektive Therapien (z.B. neue Medikamente), wenn Effekt nicht trennbar • Wechsel der Lipidemulsionen ohne separate Ergebnisdarstellung
Compa- rison	Direkter Vergleich zwischen: • Sojaölbasierten Lipidemulsionen und mischöhlhaltigen/fischöhlhaltigen Lipidemulsionen oder • Indirekter Vergleich innerhalb derselben Studie (Vorher-Nachher)	• Kein Vergleich zwischen unterschiedlichen Lipidemulsionen • Nur eine Lipidemulsion ohne Vergleichsgruppe
Out- come	• IFALD-Progression oder Leberfunktionsparameter • Diagnostizierte Steatose, Cholestase, Fibrose Klinisch definierte IFALD oder Surrogatmarker	• Keine leberbezogenen Outcomes • Nur metabolische oder ernährungsbezogene Outcomes ohne Leberbezug
Study Design	• RCT • Kohortenstudien • Fall-Kontroll-Studien • Prospektive und retrospektive Studien	• Einzelfallberichte (Case Reports) • Narrative Reviews • Kommentare, Editorials, Expertenmeinungen • Konferenzabstracts

Abkürzungen: CIF = Chronic Intestinal Failure; LCT Long-Chain Triglycerides; MCT = Medium-Chain Triglycerides, PE = Parenterale Ernährung; PICOS = Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design; IFALD = Intestinal Failure-Associated Liver Disease; RCT = Randomized Controlled Trial

2.3 Datenextraktion

Es wurde eine strukturierte Datenextraktion zur systematischen Auswertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt. Nach vollständiger Sichtung der Volltexte wurden die relevanten Informationen in vordefinierte Kategorien eingeteilt. Extrahiert wurden folgende Angaben: Autor, Publikationsjahr, Studiendesign, Stichprobengröße, Charakteristika der unterschiedlichen Population, Art der eingesetzten Lipidemulsion, Vergleichsintervention und Beobachtungsdauer. Dokumentiert wurden ebenfalls die leberbezogenen Outcomes und zentralen Ergebnisse der Studien.

Die erfassten Ergebnisse der biochemischen Marker der Leberfunktion sind AST, ALT, ALP und das Gesamtbilirubin sowie ergänzend GGT, der Triglyceridspiegel, die Veränderung des Fettsäureprofils und/oder antioxidative Marker, sofern diese im Zusammenhang mit der Fragestellung berichtet wurden.

Um eine strukturierte Übersicht der Studiencharakteristika zu ermöglichen, wurden die extrahierten Daten in einer Tabelle (Tabelle 2) zusammengeführt, welche sich am PICOR-Schema orientiert. Die Ergebnisdarstellung erfolgt dann Outcome-basiert, wobei nach den einzelnen leberbezogenen Parametern sortiert wird. Dies gewährleistet eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Studien.

Eine formale Bewertung des Risikos systematischer Verzerrungen (Risk-of-Bias-Analyse) der eingeschlossenen Studien wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, da die Literaturrecherche primär der deskriptiven Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz diene und nur eine geringe Anzahl an Studien eingeschlossen wurde.

3. Ergebnisse

Ausgehend von der in der Einleitung dargestellten uneinheitlichen Evidenzlage wurde die vorliegende Arbeit darauf ausgerichtet, den Einfluss unterschiedlicher Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter PE systematisch zu untersuchen. Im Rahmen der beschriebenen Methodik wurden hierfür relevante Studien identifiziert und anhand definierter Kriterien vier Studien ausgewählt und anschließend ausgewertet.

Der folgende Ergebnisteil stellt eingeschlossene Studien zunächst hinsichtlich ihrer zentralen Charakteristika dar. Anschließend werden leberbezogene Outcomes dargestellt, um die Grundlage für die Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Lipidemulsionstyp und dem Krankheitsverlaufes zu bilden.

3.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Vier Studien konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert und in die Analyse eingeschlossen werden, um den Einfluss der verschiedenen Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF zu untersuchen.

Bei genauerer Betrachtung zeigte sich eine methodische Heterogenität in den eingeschlossenen Studien hinsichtlich Studiendesign, Beobachtungsdauer, methodischem Ansatz, Interventionstyp sowie den untersuchten Zielgrößen. Die eingeschlossenen Studien werden im Folgenden entsprechend ihres Studiendesigns und der daraus resultierenden Evidenzstärke dargestellt.

In der Studie von Klek et al. (2021) wurde in einem Zeitraum von fünf Jahren eine RCT durchgeführt, bei welcher der Einfluss verschiedener Lipidemulsionen auf Leberfunktionsparameter bei Patient*innen mit CIF analysiert wurde. Eingesetzt wurden Mischlipidemulsionen mit Sojaöl- und MCT/LCT oder Olivenölkomponente mit und ohne Anteile an Fischöl. Durch einen vergleichsweise langen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren konnten die langfristigen Veränderungen in Bezug auf die leberbezogenen biochemischen Laborparameter untersucht werden (Klek et al., 2021).

Neben dieser RCT wurden zwei Studien im prospektiven Design inkludiert. Die Studie von Osowska et al. (2019) analysierte die Auswirkungen der Umstellung der Lipidemulsion bei Patient*innen, welche langfristig PE erhalten haben. In einem Zeitraum von 60 Tagen wurde in einem parallelen Gruppendesign von einer sojaölbasierten Lipidemulsion auf eine entweder fischöhlaltige Mischlipidemulsion oder eine olivenölbasierte Lipidemulsion umgestellt. Der Fokus lag auf der Analyse der Leberfunktionsparameter, Blutlipide sowie Veränderungen im Fettsäureprofil (Osowska et al., 2019).

Eine weitere prospektive Studie ist die von Mundi et al. (2020). Bei dieser wurden Patient*innen unter PE, welche aufgrund einer Sojaunverträglichkeit von einer Lipidemulsion auf Sojabasis auf eine mischöhlaltige Lipidemulsion umgestellt wurden, untersucht. Dabei betrug der Beobachtungszeitraum mindestens zwölf Monate. Dadurch konnten mittel- bis langfristige Veränderung der Laborparameter erfasst und analysiert werden. Zusätzlich wurden auch weitere Aspekte wie die Zusammensetzung der Makronährstoffe in der PE und antioxidative Marker berücksichtigt (Mundi et al., 2020).

Ergänzend wurde eine retrospektive Kohortenstudie von Melendez et al. (2024) eingeschlossen. Diese analysierte Daten aus klinischen Routineuntersuchungen, bei welcher die Daten aus der elektronischen Patientenakte bezogen wurden, und monatlich ausgewertet wurden. Diese Studie verglich unterschiedliche Mischlipidemulsionen mit Sojaölkomponente, mit und ohne MCT-, Olivenöl- und Fischölanteil über einen Zeitraum von sechs Monaten. Im Vergleich zu den prospektiven Studien lag hier kein kontrolliertes Interventionsdesign vor, sondern eine Beobachtung der klinischen Praxisbedingungen (Melendez et al., 2024).

Die Stichprobengröße der Studien variierte zwischen 17 Teilnehmenden (Mundi et al., 2020) und 105 Patient*innen (Melendez et al., 2024). Alle Studien weisen die Populationen vergleichbare Grundcharakteristika auf, denn sie analysieren Patient*innen im Erwachsenenalter mit CIF oder vergleichbaren Indikationen für langfristige PE. Zugrundeliegende Diagnosen waren dabei Kurzdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen, postoperative Komplikationen oder mortilitätsbedingte Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes.

Die verwendeten Lipidemulsionen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Fettsäurezusammensetzung, beziehungsweise ihrer Basis. Neben des klassischen sojaölbasierten Lipidemulsionen wurden verschiedene Mischlipidemulsionen eingesetzt. Diese enthielten MCT-, Olivenöl und Fischölanteile. In den Studien erfolgten entweder intraindividuelle Umstellungen der Lipidemulsionen im Verlauf der Therapie oder Gruppenvergleiche wurden durchgeführt.

Bei den Outcomes liegt der Fokus aller Studien auf den biochemischen Markern der Leberfunktion. Dazu zählen AST, ALT, Gesamtbilirubin als Marker cholestatischer Prozesse sowie ALP. Ergänzend dazu wurden in einzelnen Studien auch Parameter wie GGT, der Triglyceridspiegel, Fettsäureprofile oder antioxidative Marker untersucht. Die Diagnose einer vorliegenden IFALD wurde nicht in allen Studien gestellt, die Bewertung leberbezogener Veränderung fand anhand genannter biochemischer Parameter statt. Die Beobachtungszeiträume reichen in den Studien von kurzfristigen Interventionen über 60 Tage (Osowska et al., 2019) bis hin zu Langzeituntersuchen über fünf Jahre (Klek et al., 2021).

Tabelle 2 zeigt angelehnt an das PICOR-Schema eine Übersicht der Charakteristika der eingeschlossenen Studien sowie die zentralen Laborparameter.

Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Studien sowie der zentralen Ergebnisse.

Studie	Studien- design	Population	Inter- vention	Ver- gleich	Be- obach- tungs- dauer	Ergeb- nispara- meter	Resultat
Klek et al. (2021)	RCT	Erwachsene mit chronischem Darmversagen (CIF) unter PE (n=67)	SMOF	MCT/LCT; Olivenöl/Soyaöl	5 Jahre	AST, ALT; Bilirubin, ALP, GGT	AST/ALT stabil; Bilirubin signifikant gesenkt nach 60 Monaten (SMOF); ALP stabil
O-sowska et al. (2019)	Prospektive Vergleichsstudie	Erwachsene mit CIF unter PE (n=32)	Mischung; Olivenöl-basierte Emulsion	Sojaöl	60 Tage	AST, ALT; Bilirubin, GGT, Fettsäureprofil	Keine signifikanten Veränderungen von AST, ALT oder Bilirubin; GGT reduziert unter Olivenölbasierter Lipidemulsion, keine essentielle Fettsäuredefizienz
Mundi et al. (2020)	Prospektive Fallserie	Erwachsene unter PE mit Sojaunverträglichkeit (n=17) Erwachsene mit CIF unter (PE n=105)	SMOF	Sojaöl	≥ 12 Monate	AST, ALT; Bilirubin, ALP, TG, Vitamin E	AST, ALT und Bilirubin signifikant reduziert, ALP und TG stabil, Vitamin E erhöht
Mendez et al. (2024)	Retrospektive Kohortenstudie	Erwachsene mit CIF unter HPN (n=105)	/	SMOF; Olivenölbasierte Lipidemulsion;	6 Monate	AST, ALT; Bilirubin, ALP	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Lipidemulsionen, Gewichtszunahme unabhängig von der Art der Lipidemulsion

Abkürzungen: ALP = Alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CIF = Chronic Intestinal Failure; GGT = γ -Glutamyltransferase; HPN = Home Parenteral Nutrition; LCT = Long-Chain Triglycerides; MCT = Medium-Chain Triglycerides; PE = Parenterale Ernährung; RCT = Randomized Controlled Trial; SMOF = Sojaöl, MCT; Olivenöl und Fischöl; TG = Triglyceride

Durch die Heterogenität der Studiendesigns, Beobachtungszeiträume und methodischen Ansätze erfolgt die Darstellung in folgendem Abschnitt outcome-basiert und nicht studienweise. Dadurch soll die Vergleichbarkeit der Studien erhöht und die Darstellung strukturiert werden.

3.2 Lebertransaminasen (AST und ALT)

Die Laborparameter AST und ALT wurden in allen eingeschlossenen Studien als zentrale Parameter zur Beurteilung der hepatischen Veränderungen genutzt. Sie können zur Verlaufsbeurteilung als sensible Marker eingesetzt werden, um Leberzellschädigungen bei Patient*innen unter PE zu erkennen (Abi-Aad et al., 2025; Lee et al., 2020).

In der prospektiven Fallserie von Mundi et al. (2020) wurde bei der Umstellung von einer sojaöl-basierten Lipidemulsion auf eine mischöhlhaltige Lipidemulsion eine signifikante Reduktion der Transaminasen beobachtet. Im Verlauf von mindestens zwölf Monaten sanken die AST-Werte signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p = 0,002$). Ebenso fand auch eine signifikante Reduktion der ALT-Konzentration statt ($p = 0,004$). Diese Veränderungen wurden in einem individuellen Vorher-Nachher dokumentiert (Mundi et al., 2020).

Im Gegensatz dazu zeigte die RCT von Klek et al. (2021) keine signifikanten Unterschiede der Transaminasen zwischen den verschiedenen eingesetzten Lipidemulsionen über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren. Die AST- und ALT-Werte wurden im Median zum Startzeitpunkt, nach 24 Monaten und nach 60 Monaten erhoben. Weder im Vergleich zu den Ausgangswerten noch im Gruppenvergleich zwischen den Lipidemulsionen wurden Veränderungen dokumentiert. Die Konzentration der Transaminasen blieben über den ganzen Studienzeitraum stabil (Klek et al., 2021).

Ebenso konnten in der retrospektiven Kohortenstudie von Melendez et al. (2024) über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten weder signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Lipidemulsionstypen noch signifikante Veränderungen auf die AST- sowie ALT-Konzentration im Zeitverlauf festgestellt werden ($p = 0,60$ und $p = 0,72$). Die Durchschnittswerte der Transaminasen blieben über den gesamten Studienzeitraum vergleichbar (Melendez et al., 2024).

Auch in der prospektiven Vergleichsstudie von Osowska et al. (2019) wurden nach Umstellung der Lipidemulsion von einer sojabasierten auf eine fischöhlhaltige oder olivenöhlhaltige Mischlipidemulsion keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Transaminasen-Konzentration festgestellt. Im Verlauf des 60-tägigen Beobachtungszeitraums waren weder bei AST noch bei ALT Veränderungen zwischen den Ausgangs- und Endwerten messbar (Osowska et al., 2019).

Zusammengefasst ist eine heterogene Datenlage hinsichtlich der Lebertransaminasen zu erkennen. Die Mehrheit der Studien konnte keine signifikanten Veränderungen der AST- und ALT-Konzentration abhängig von der Auswahl der Lipidemulsion feststellen, während eine Studie eine relevante Reduktion der Lebertransaminasen bei Umstellung auf eine Mischlipidemulsion berichtet.

3.3 Gesamtbilirubin

Das Gesamtbilirubin wird als Marker für eine eingeschränkte hepatische Ausscheidungsfunktion und somit als zentraler Parameter zur Beurteilung cholestatischer Veränderungen verwendet und eignet sich zur Bewertung möglicher Veränderungen im Zusammenhang mit der Verwendung unterschiedlicher Lipidemulsionen (Lee et al., 2020; Tabone et al., 2024).

In der RCT von Klek et al. (2021) konnten nach fünf Jahren signifikante Unterschiede im Bezug auf das Gesamtbilirubins zwischen den verschiedenen Lipidemulsionen festgestellt werden ($p = 0,0138$). Die fischöhlhaltige Mischlipidemulsion wies im Median niedrigere Bilirubinwerte auf als die Lipidemulsionen ohne Fischölanteil. Dieser Effekt wurde erst nach 60 Monaten sichtbar, in der Verlaufskontrolle nach 24 Monaten konnten noch keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (Klek et al., 2021).

Auch in der prospektiven Fallserie von Mundi et al. (2020) zeigte sich nach intraindividuellem Umstellung der Lipidemulsion von einer sojaölbasierten auf eine mischöhlhaltige Lipidemulsion eine signifikante Reduktion des Gesamtbilirubins ($p = 0,02$). In zwölf Monaten Beobachtungszeitraum sank der mediane Bilirubinwert von 1,1 mg/dL auf 0,6 mg/dL, wobei die Ausgangswerte teilweise oberhalb des Normbereiches lagen (Mundi et al., 2020).

Im Gegensatz zu diesen Studienergebnissen konnte bei der retrospektiven Kohortenstudie von Melendez et al. (2024) weder ein signifikanter Effekt der Art der Lipidemulsion ($p = 0,89$), noch ein Zeiteffekt ($p = 0,79$) oder eine Interaktion zwischen Zeit und Lipidemulsionstyp ($p = 0,88$) festgestellt werden. Das Gesamtbilirubin blieb über den sechsmonatigen Beobachtungszeitraum stabil (Melendez et al., 2024).

Ähnlich verhielt es sich in der prospektiven Studie von Osowska et al. (2019), bei welcher über einen Zeitraum von 60 Tagen keine Veränderung in der Bilirubinkonzentration beobachtet werden konnte. Weder im direkten Vergleich der Lipidemulsionen noch innerhalb der Gruppen zeigten sich signifikante Veränderungen des Gesamtbilirubins (alle $p > 0,20$) (Osowska et al., 2019).

Insgesamt zeichnet sich auch hier eine heterogene Studienlage ab, bei welcher in kurzen Beobachtungszeiträumen von bis zu sechs Monaten keine signifikante Veränderung der

Bilirubinkonzentration abhängig von der Auswahl der Lipidemulsion festgestellt werden konnte. In Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen von bis zu 60 Monaten hingegen zeigte sich signifikante Reduktion bei Umstellung von einer sojaölbasierten auf einen misch-/fischöhlhaltigen Lipidemulsionstyp.

3.4 Weitere Parameter

Neben den oben aufgeführten Leberparametern wurden in den eingeschlossenen Studien weitere Parameter zur Messung der hepatischen Veränderungen verwendet. Dabei wurden die metabolischen Marker ALP, GGT, Triglyceride, der Vitamin-E Spiegel sowie die Veränderung des Fettsäureprofils zur Beurteilung herangezogen.

Die ALP zeigte in den verschiedenen Studiendesigns ein konsistentes Bild ohne signifikante Effekte. Weder in der RCT von Klek et al. (2021), der retrospektiven Kohortenstudie von Melendez et al. (2024) oder der prospektiven Fallserie von Mundi et al. (2020) zeigte sich bei verschiedenen Lipidemulsionstypen eine signifikante Veränderung der ALP-Konzentration. Die Werte blieben innerhalb aller Beobachtungszeiträume stabil, und es konnte somit kein Effekt auf dieses cholestatischen Marker festgestellt werden (Klek et al., 2021; Melendez et al., 2024; Mundi et al., 2020).

Die Untersuchung der GGT ergab in der Studie von Osowska et al. (2019) eine signifikante Reduktion der Konzentration unter einer olivenölbasierten Lipidemulsion ($p = 0,044$). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei fischöhlhaltigen Mischlipidemulsionen, und blieb auf diesen Parameter und die kurze Beobachtungsdauer beschränkt (Osowska et al., 2019).

Auch konnte in dieser Studie ein signifikanter Anstieg des Gehalts an den Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure unter einer SMOF-Lipidemulsion beobachtet werden ($p = 0,015$ und $p = 0,001$). Es gab keine Hinweise auf eine Fettsäuredefizienz (Osowska et al., 2019).

Die metabolischen Effekte des Lipidemulsionstyps wurden in der Fallserie von Mundi et al. (2020) untersucht, genauer der Triglyceridspiegel und die Vitamin-E-Konzentration. Auch bei der Umstellung auf eine mischöhlhaltige Lipidemulsion wurde der Anteil der Lipidenergie in der PE deutlich erhöht. Trotz dessen stiegen die Triglyceridwerte nicht signifikant an ($p = 0,3$). Gleichzeitig stieg der Vitamin-E-Spiegel signifikant an ($p = 0,03$) an (Mundi et al., 2020).

In der Kohortenstudie von Melendez et al. (2024) wurde zusätzlich eine Gewichtsentwicklung dokumentiert. Es zeigt sich insgesamt ein signifikanter Anstieg des Gewichts im Verlauf ($p < 0,001$), jedoch unabhängig von der Zusammensetzung der Lipidemulsion (Melendez et al., 2024).

Die ergänzend untersuchten Parameter wiesen überwiegend stabile Verläufe auf. Konsistente Unterschiede zwischen den verschiedenen Lipidemulsionen waren nicht zu erkennen. Signifikante Unterschiede konnten lediglich bei den Parametern GGT und dem Vitamin-E-Spiegel festgestellt werden.

Eine Übersicht der Ergebnisse bezogen auf die Laborparameter ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisübersicht der einzelnen Laborparameter

Studie	AST	ALT	Gesamtbilirubin	ALP	Weitere Parameter
Klek et al. (2021)	o	o	↓ sign. (SMOF)	o	Langfristig stabile Leberparameter
Osowska et al. (2019)	o	o	o	o	GGT ↓ (Oliv- enölbasis)
Mundi et al. (2020)	↓ sign.	↓ sign.	↓ sign.	o	Triglyceride o, Vitamin E ↑
Melendez et al. (2024)	o	o	o	o	Gewicht ↑

Legende: ↑ = erhöht; ↓ = reduziert; o = stabil; sign. = signifikant

Abkürzungen: ALP = Alkalische Phosphatase; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; GGT = γ -Glutamyltransferase; SMOF = Sojaöl, MCT; Olivenöl und Fischöl

4. Diskussion

Ziel dieser systematischen Literaturübersicht war es, den Einfluss unterschiedlicher Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE zu bewerten, wobei ein Vergleich zwischen sojaölbasierten und misch- und fischölbasierten Lipidemulsionen gezogen werden sollte. Vor dem Hintergrund der in den aktuellen Leitlinien zum CIF und zur PE/HPE beschriebenen, jedoch als begrenzt eingestuften Evidenzlage, sollte untersucht werden, ob sich aus aktuellen klinischen Studien Hinweise auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Lipidemulsionen ableiten lassen.

Die in der Analyse inkludierten Studien verdeutlichen, dass die Datenlage insgesamt heterogen und methodisch unterschiedlich strukturiert ist. Bei mehreren untersuchten Laborparametern konnten keine konsistenten Unterschiede zwischen den Lipidemulsionstypen festgestellt werden. Einzelne Studien mit längerer Beobachtungsdauer weisen jedoch auf potenzielle Vorteile fischöhlhaltiger Mischlipidemulsionen hinsichtlich cholestatischer Marker hin. Gleichzeitig wird deutlich, dass Studiendesign, der Einsatz von langfristigen Verlaufskontrollen und die Wahl der Endpunkte einen erheblichen Einfluss auf die beobachteten Effekte haben.

Die Interpretation dieser Ergebnisse erfordert eine differenzierte Betrachtung. IFALD ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, dessen Entwicklung nicht ausschließlich von der Zusammensetzung der Lipidkomponente in der PE abhängig ist. Darüber hinaus basiert ein Großteil der verfügbaren Evidenz auf biochemischen Surrogatmarkern, während klinisch klar definierte IFALD-Endpunkte selten erhoben wurden. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß beobachtete Veränderungen einzelner Laborparameter tatsächlich eine relevante Modifikation der Krankheitsprogression widerspiegeln.

Im Folgenden werden die Ergebnisse daher im Kontext der Pathophysiologie der IFALD, der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume sowie der aktuellen Leitlinienempfehlungen eingeordnet und kritisch reflektiert.

4.1 Bedeutung der Beobachtungsdauer

Bei der Analyse der eingeschlossenen Studien fällt die Beobachtungsdauer auf, welche sich in einen eher kurzen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen bis sechs Monaten, und einen langen Beobachtungszeitraum von mindestens zwölf Monaten bis zu 60 Monaten kategorisieren lassen. Während Studien mit kurzen Interventionszeiträumen keine signifikanten Veränderungen der Leberparameter zeigen, konnten in Studien mit längerer Nachbeobachtung eher Veränderungen festgestellt werden, insbesondere in Bezug auf das Gesamtbilirubin.

Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise durch den chronischen Verlauf der IFALD erklären. Die IFALD entwickelt sich in der Regel nicht akut, sondern schleichend im Verlauf einer langfristigen PE. Sie umfasst ein Spektrum von Cholestase und Steatose bis hin zur Fibrose und im fortgeschrittenen Stadium auch Zirrhose (Abi-Aad et al., 2025; Tabone et al., 2024). Auch die ESPEN-Leitlinie zum CIF beschreibt IFALD als langfristige Komplikation bei Patient*innen mit CIF unter PE (Pironi et al., 2023). Da strukturelle hepatische Veränderungen wie Fibrose oder cholestatische Prozesse Zeit zur Manifestation benötigen, erscheint es nachvollziehbar, dass kurzfristige Studienintervalle nicht ausreichen, um relevante Unterschiede zwischen verschiedenen Lipidemulsionen sichtbar zu machen. Unveränderte Transaminasen- oder Bilirubinwerte innerhalb eines kurzen Beobachtungszeitraums schließen daher einen langfristigen Einfluss der Lipidzusammensetzung nicht aus.

Zudem ist bekannt, dass die Entstehung der IFALD multifaktoriell bedingt ist. Neben der Zusammensetzung der Lipidemulsion spielen auch infektiöse Komplikationen, die enterale Restfunktion, die Gesamtenergiezufuhr und patient*innenbezogene Faktoren eine Rolle (Bischoff et al., 2024; Pironi et al., 2016). In aktuellen Übersichtsarbeiten wird zusätzlich die Rolle von sojaölbasierten Lipidemulsionen und deren Phytosterolgehalt diskutiert. Besonders Stigmasterol wird mit cholestatischen Mechanismen in Verbindung gebracht (Lee et al., 2020).

Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibel, dass mögliche Effekte einer veränderten Zusammensetzung der Lipidkomponente der PE erst über längere Zeiträume sichtbar werden. Die Ergebnisse der RCT von Klek et al. (2021), in der erst nach 60 Monaten, und nicht schon nach 24 Monaten, signifikante Unterschiede im Gesamtbilirubin beobachtet wurden, unterstützen diese Hypothese.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Beobachtungsdauer ein wesentlicher Faktor für die Bewertung des Einflusses verschiedener Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD ist. Fehlende Effekte in Kurzzeitstudien sollten daher vorsichtig interpretiert werden und nicht automatisch als Beleg für eine fehlende Wirksamkeit alternativer Lipidemulsionen gewertet werden.

4.2 Aussagekraft biochemischer Parameter

Ein zentrales methodisches Problem der eingeschlossenen Studien besteht darin, dass die Progression der IFALD überwiegend anhand einzelner biochemischer Laborparameter beurteilt wurde. In allen eingeschlossenen Arbeiten wurden primär Surrogatmarker wie AST, ALT, GGT oder ALP herangezogen. Klinisch definierte Endpunkte, wie das Auftreten einer Fibrose, Zirrhose oder hepatischer Komplikationen, wurden hingegen nicht systematisch erfasst.

Dieses Vorgehen ist im klinischen Alltag nachvollziehbar, da invasive Verfahren wie Leberbiopsien bei Patient*innen mit CIF aufgrund potenzieller Risiken nur eingeschränkt eingesetzt werden. Dennoch führt die Beschränkung auf Laborwerte zu einer begrenzten Aussagekraft hinsichtlich der tatsächlichen Krankheitsprogression. IFALD kann unterschiedliche Formen leberbezogener Veränderungen umfassen, was die Interpretation einzelner Laborparameter zusätzlich erschwert (Abi-Aad et al., 2025; Tabone et al., 2024). Dazu trägt ebenfalls das Fehlen einer standardisierten Definition bei. Dies führt dazu, dass aufgrund unterschiedlicher Grenzwerte, variabler Zeiträume bis zur Diagnosestellung sowie heterogener Einschlusskriterien bereits die Grundlage der Diagnosestellung zwischen Studien abweichen kann (Tabone et al., 2024).

Es stellt sich also die Frage, in welchem Ausmaß Veränderungen einzelner Laborparameter tatsächlich eine klinisch relevante Modifikation der Krankheitsprogression widerspiegeln. Eine Erhöhung der Transaminasen kann auch im Rahmen infektiöser Komplikationen, medikamentöser Einflüsse oder systemischer Entzündungsprozesse auftreten, ohne dass strukturelle Leberveränderungen vorliegen. Ebenso kann eine isolierte Bilirubinveränderung unterschiedliche Ursachen haben und lässt keine direkte Aussage über das Ausmaß einer möglichen Fibrose zu (Tabone et al., 2024). Auch in der aktuellen ESPEN-Leitlinie zum CIF wird auf die begrenzte Evidenzbasis im Bereich langfristiger klinischer Endpunkte hingewiesen (Pironi et al., 2023).

Zu berücksichtigen ist auch, dass die Erhebung harter klinischer Endpunkte bei dieser Patientengruppe methodisch anspruchsvoll ist. IFALD entwickelt sich häufig über Jahre und Fortschritte in der interdisziplinären Betreuung sowie Anpassungen der PE haben zu verbesserten therapeutischen

Strategien geführt (Abi-Aad et al., 2025). Dadurch treten schwere Verläufe seltener auf, was die Durchführung großer, langfristiger Studien zusätzlich erschwert.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass die vorliegenden Studien überwiegend Aussagen über die Veränderungen einzelner Laborwerte erlauben, jedoch nicht über das tatsächliche Fortschreiten oder Zurückgehen struktureller Leberschädigungen. Selbst statistisch signifikante Veränderungen einzelner Parameter sind daher nicht zwangsläufig mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung der IFALD gleichzusetzen.

Für die Interpretation der Ergebnisse bedeutet dies, dass mögliche Vorteile bestimmter Lipidemulsionen vorsichtig bewertet werden müssen. Ohne standardisierte Definitionskriterien und klinisch relevante Endpunkte bleibt unklar, ob beobachtete Laborveränderungen langfristig prognostische Bedeutung haben.

Die vorliegende Analyse zeigt, dass die ausschließliche Verwendung biochemischer Parameter die Bewertung der Progression der IFALD deutlich einschränkt. Veränderungen einzelner Laborwerte erlauben nur begrenzt Rückschlüsse auf strukturelle Leberveränderungen oder klinisch relevante Endpunkte. Für zukünftige Studien erscheint es daher sinnvoll, neben biochemischen Parametern verstärkt strukturbezogene oder klinisch relevante Endpunkte zu berücksichtigen.

In aktueller Literatur wird ebenfalls auf die Notwendigkeit standardisierter Diagnosekriterien und verbesserter diagnostischer Strategien hingewiesen. Diskutiert werden klar definierte IFALD-Kriterien sowie der Einsatz nicht-invasiver Fibrosemarker oder bildgebender Verfahren, um die Erkrankung zuverlässiger zu erfassen (Tabone et al., 2024).

4.3 Einordnung in Leitlinien und bestehende Evidenz

Die Ergebnisse dieser systematischen Literaturübersicht lassen sich im Kontext der bestehenden Leitlinien und bisherigen Forschungslandschaft einordnen. Sowohl die ESPEN-Leitlinie zum CIF als auch die S3-Leitlinie zur HPE betonen, dass die Zusammensetzung der Lipidemulsion ein potenziell modifizierbarer Faktor in der Entstehung und Progression der IFALD ist. Gleichzeitig wird in den Leitlinien betont, dass die verfügbaren Studien häufig kleine Stichproben umfassen und sich hinsichtlich Studiendesign und Endpunkten deutlich unterscheiden. Eine eindeutige Priorisierung bestimmter Lipidemulsionen kann daher bislang nicht ausgesprochen werden, es wird jedoch eine Dosisbegrenzung für sojabasierte Lipidemulsionen ausgesprochen und auf den Einsatz alternativer Lipidemulsionen mit einem günstigeren Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren verwiesen (Bischoff et al., 2024; Pironi et al., 2023).

Auch aktuelle Übersichtsarbeiten beschreiben die Datenlage als uneinheitlich und verweisen auf fehlende standardisierte Diagnosekriterien sowie unterschiedliche Endpunkte in vorhandenen Studien (Abi-Aad et al., 2025; Tabone et al., 2024).

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien spiegeln diese Unsicherheit wider. Während insbesondere das Gesamtbilirubin in längerfristigen Untersuchungen Hinweise auf mögliche Vorteile fischöhlhaltiger Mischlipidemulsionen liefert, zeigen sich für Transaminasen und andere Parameter keine konsistenten Unterschiede. In Studien mit kurzer Beobachtungsdauer konnten keine signifikanten Effekte festgestellt werden. Erst bei längerer Beobachtungsdauer, insbesondere über mehrere Jahre, wurden Unterschiede im Bereich cholestatischer Marker sichtbar. Insgesamt ergibt sich somit kein eindeutiger Nachweis einer generellen Überlegenheit bestimmter Lipidemulsionen, sondern vielmehr der Eindruck, dass potenzielle Effekte zeitabhängig und möglicherweise auf bestimmte pathophysiologische Mechanismen begrenzt sind.

Neben den kontrollierten Studien existieren in der Literatur einzelne Fallberichte, die sich auf erwachsene Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE beziehen und somit eine vergleichbare Population wie in dieser Arbeit untersuchen. Diese Fallberichte liefern keine systematische Evidenz, können jedoch zusätzlich klinische Hinweise geben.

So berichtet Hurt und Mundi (2017) über einen 32-jährigen Patienten mit lebenslanger Abhängigkeit von HPE aufgrund Dysmotilität, bei dem sich eine biopsiegesicherte IFALD entwickelte. Nach der Umstellung von einer rein sojaölbasierten Lipidemulsion auf eine SMOF-Emulsion kam es innerhalb weniger Monate zu einer Normalisierung des Gesamtbilirubins und einer Stabilisierung der Leberwerte unter fortgesetzter HPE. (Hurt & Mundi, 2017).

Ein weiterer Fallbericht von Mohamed et al. (2025) beschreibt einen erwachsenen Patienten mit CIF unter langjähriger Gabe von einer sojaölbasierten Lipidemulsion, bei welchem eine Bridging-Fibrose im Rahmen einer IFALD nachgewiesen wurde. Nach Umstellung auf eine SMOF-Lipidemulsion zeigte sich im Verlauf eine Verbesserung der Leberfunktionsparameter. Zusätzlich konnte auch eine histologische Regression der zuvor beschriebenen Fibrose in der Kontrollbiopsie festgestellt werden (Mohamed et al., 2025).

Zusammengefasst beschreiben beide Fallberichte Verbesserungen cholestatischer Parameter und in einem Fall strukturelle Veränderungen nach Umstellung auf eine SMOF-Lipidemulsion. Gleichzeitig ist zu betonen, dass es sich um Einzelfälle ohne Kontrollgruppe handelt. Potenzielle Einflussfaktoren wie Veränderung der Gesamtkalorienzufuhr oder Anpassungen der Glukosemenge können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Evidenzstufe solcher Berichte ist entsprechend niedrig, und sie erlauben keine generalisierbare Aussage über kausale Zusammenhänge.

Zusammen mit den Ergebnissen der eingeschlossenen Langzeitstudien liefern diese Fallberichte daher keine Bestätigung einer Überlegenheit bestimmter Lipidemulsionen, sondern eher ergänzende Hinweise darauf, dass die Lipidzusammensetzung in Einzelfällen einen relevanten Einfluss auf cholestatische Parameter und möglicherweise auf strukturelle Leberveränderungen haben kann. Daraus ergibt sich weniger eine definitive therapeutische Empfehlung als vielmehr die Notwendigkeit

weiterer prospektiver methodisch hochwertiger Studien mit klar definierten Endpunkten dieser spezifischen erwachsenen Population.

4.4 Beitrag der Arbeit und klinische Implikationen

Die vorliegende systematische Literaturübersicht trägt dazu bei, die aktuell verfügbare Evidenz zum Einfluss unterschiedlicher Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE strukturiert darzustellen und kritisch zu bewerten. Ein wesentlicher Mehrwert dieser Arbeit liegt darin, dass sie sich gezielt auf die erwachsene Population konzentriert. Während überwiegend Daten zur IFALD aus dem pädiatrischen Bereich stammen, ist die Evidenz für erwachsene Patient*innen mit langfristiger PE deutlich eingeschränkter. Die hier zusammengeführten Studien verdeutlichen daher, wie begrenzt und heterogen die Datenlage in diesem spezifischen Setting tatsächlich ist.

Ein zentrales Ergebnis dieser Analyse ist, dass sich mögliche Unterschiede zwischen sojaölbasierten und misch- beziehungsweise fischöhlhaltigen Lipidemulsionen nicht einheitlich über alle untersuchten Parameter hinweg zeigen. Insbesondere in Kurzzeitstudien mit einer kurzen Beobachtungsdauer konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Erst in Studien mit längerer Nachbeobachtung zeigten sich teilweise Veränderungen. Kurzfristig stabile Leberwerte schließen demnach einen möglichen langfristige Einfluss der Zusammensetzung der Lipidemulsion nicht aus.

Gleichzeitig wird durch die Analyse deutlich, dass sich die Aussagekraft der vorhandenen Studien im Wesentlichen auf biochemische Surrogatmarker beschränkt. Aussagen zur tatsächlichen strukturellen Progression oder Regression einer IFALD sind kaum möglich, da histologisch oder klar definierte klinische Endpunkte nur selten erhoben wurden. Die Arbeit macht damit auch deutlich, dass nicht nur die Art der Lipidemulsion, sondern auch die Wahl der Endpunkte maßgeblich beeinflusst, wie die Ergebnisse interpretiert werden können.

Für die klinische Praxis ergeben sich aus diesen Beobachtungen keine eindeutigen, aber dennoch relevante Hinweise. Die vorliegenden Daten erlauben keine pauschale Aussage, dass misch- oder fischöhlhaltige Lipidemulsionen generell überlegen sind. Gleichzeitig zeigen insbesondere Langzeitdaten sowie einzelne Fallberichte Hinweise darauf, dass sich fischöhlhaltige Mischlipidemulsionen positiv auf cholestatische Parameter auswirken können.

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, die Zusammensetzung der Lipidkomponente in der PE bei Patient*innen mit CIF engmaschig kritisch zu überprüfen. Insbesondere bei bestehenden oder zunehmenden cholestatischen Veränderungen kann im Rahmen einer individuellen Abwägung eine Umstellung von einer rein sojaölbasierten Lipidemulsion auf eine misch- oder fischöhlhaltigen Lipidemulsion erwogen werden. Dieses Vorgehen entspricht auch den aktuellen Leitlinien, die eine

Reduktion sojaölbasierter Lipidemulsionen und den Einsatz alternativer Lipidemulsionen bei hepatischen Komplikationen empfehlen (Bischoff et al., 2024; Pironi et al., 2023).

Ein weiterer Aspekt betrifft das Monitoring. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Veränderungen einzelner Laborparameter vorsichtig interpretiert werden müssen. Weder stabile Transaminasenwerte noch eine isolierte Bilirubinveränderung erlauben eine direkte Aussage über das tatsächliche Ausmaß struktureller hepatischer Veränderungen. Regelmäßige Verlaufskontrollen bleiben daher essenziell, insbesondere bei langfristiger PE.

Auch für zukünftige Forschungsarbeiten lassen sich aus dieser Analyse wichtige Konsequenzen ableiten. Es besteht Bedarf an Studien mit längerer Beobachtungsdauer, klar definierten Endpunkten und einer möglichst einheitlichen Definition der IFALD. Zudem wären größere multizentrische Untersuchungen mit höheren Fallzahlen wünschenswert, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Gerade bei einer seltenen Erkrankung wie dem CIF unter langfristiger PE ist dies jedoch methodisch anspruchsvoll.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Lipidzusammensetzung der PE einen potenziellen Einfluss auf cholestatische Parameter haben kann, insbesondere im Langzeitverlauf. Gleichzeitig bleibt die Evidenz insgesamt begrenzt und erlaubt keine eindeutige therapeutische Priorisierung der verschiedenen Lipidemulsionstypen. Die Entscheidung für eine bestimmte Lipidemulsion sollte daher individuell erfolgen und sowohl aktuelle Leitlinien als auch die jeweilige klinische Situation berücksichtigen.

4.5 Methodische Einordnung der eingeschlossenen Studien

Die Aussagekraft der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien ist wesentlich durch deren methodische Ausgestaltung begrenzt. Bereits die geringe Anzahl von insgesamt vier inkludierten Studien verdeutlicht, dass die Evidenzbasis für erwachsene Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE insgesamt schmal ist. Diese eingeschränkte Datenlage stellt eine grundlegende Herausforderung für die Interpretation der Ergebnisse dar.

Ein zentrales methodisches Merkmal ist die Heterogenität des Studiendesigns. Neben einer RCT wurden zwei prospektive Studien sowie eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Die Evidenzniveaus dieser Designs unterscheiden sich deutlich, insbesondere im Hinblick auf Kontrolle potenzieller Confounder und interne Validität. RCTs bieten in der Regel eine höhere Aussagekraft als retrospektive Analysen und prospektive Fallserien, da letztere durch Selektionseffekte oder unkontrollierte Begleitfaktoren anfälliger für Verzerrungen sind. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist dadurch eingeschränkt.

Hinzu kommen relativ kleine Stichprobengrößen, die zwischen 17 und 105 Patient*innen lagen. Gerade in der kleinsten prospektiven Studie mit 17 Patient*innen ist die statistische Aussagekraft

entsprechend begrenzt. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass CIF mit langfristiger PE insgesamt eine seltene klinische Konstellation darstellt. In Europa wird CIF als seltene Erkrankung eingeschätzt, und die Anzahl dieser Patient*innen welche zusätzlich PE erhalten beläuft sich auf fünf bis 80 Fälle pro Millionen Einwohner (Mundi et al., 2025). Vor diesem Hintergrund sind größere randomisierte Studien mit hohen Fallzahlen schwierig umzusetzen, was die limitierte Studienlage teilweise erklärt.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume. Diese reichen von 60 Tagen bis zu fünf Jahren. Da es sich bei der IFALD um eine chronisch verlaufende Erkrankung handelt, ist die Vergleichbarkeit von Kurz- und Langzeitstudien nur eingeschränkt gegeben. Studien mit kurzer Nachbeobachtung können möglicherweise keine langfristigen Effekte erfassen, während Studien mit langen Beobachtungszeiträumen wiederum anfälliger für Drop-out oder therapiebedingte Veränderungen im Verlauf sind.

Zu berücksichtigen ebenfalls sind potenzielle Störfaktoren, die in den Studien unterschiedlich berücksichtigt wurden. Faktoren wie infektiöse Komplikationen, Veränderungen der Gesamtenergiezufuhr, Anpassungen der Glukose- oder Lipiddosis sowie Unterschiede in der enteralen Restfunktion können einen relevanten Einfluss auf leberbezogene Parameter haben. Nicht in allen Studien ist klar ersichtlich, in welchem Umfang solche Einflussgrößen kontrolliert oder berücksichtigt wurden. Dadurch bleibt unklar, ob beobachtete Effekte ausschließlich auf die Zusammensetzung der Lipidemulsion zurückzuführen sind.

Die eingeschlossenen Studien liefern zwar relevante Hinweise, ihre Aussagekraft ist jedoch durch die genannten strukturellen und methodischen Einschränkungen begrenzt. Die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen sollten daher stets im Kontext dieser Limitationen betrachtet werden. Die bestehende Evidenz ist weniger durch widersprüchliche Ergebnisse gekennzeichnet, sondern vielmehr durch kleine Fallzahlen und unterschiedliche Studiendesigns geprägt.

4.6 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser systematischen Literaturübersicht müssen einige Limitationen der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Eine zentrale Einschränkung stellt die begrenzte Anzahl der eingeschlossenen Studien dar. Es konnten insgesamt lediglich vier Studien identifiziert werden, welche die definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Diese geringe Studienzahl schränkt die Aussagekraft der Gesamtevidenz ein, und erschwert eine umfassende Bewertung möglicher Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Lipidemulsion und der Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE. Die begrenzte Studienbasis wirkt sich zudem auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus, da nur ein kleiner Teil der verfügbaren klinischen Daten berücksichtigt werden konnte. Gleichzeitig zeigt die geringe

Anzahl inkludierter Studien auch, wie eingeschränkt die aktuelle Evidenzlage in diesem spezifischen Forschungsfeld insgesamt ist.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die Durchführung der Literaturrecherche. Die systematische Suche wurde ausschließlich in den Datenbanken PubMed und Google Scholar durchgeführt. Beide Datenbanken bieten eine breite Abdeckung biomedizinischer Literatur, es kann aber dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Studien in anderen Datenbanken identifiziert worden wären. Die Beschränkung auf zwei Datenbanken kann daher zu einer unvollständigen Erfassung der vorhandenen Literatur geführt haben. Auch wenn ergänzend ein Reference Tracking durchgeführt wurde, bleibt ein Restrisiko bestehen, dass einzelne relevante Publikationen nicht identifiziert wurden.

Darüber hinaus weist die Nutzung von Google Scholar eine methodische Einschränkung auf. Die Plattform zeigt maximal 1000 Suchergebnisse an, die nach Relevanz sortiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher die ersten 1000 Treffer systematisch im Titelscreening berücksichtigt. Es kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass sich weiter relevante Studien außerhalb der angezeigten Treffer befanden. Die technische Begrenzung stellt so zusätzlich eine Einschränkung der Suchstrategie dar.

Zusätzlich wurden nur Studien berücksichtigt, welche in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht wurden. Diese sprachliche Einschränkung kann zu einem Language Bias führen, da relevante Studien in anderen Sprachen nicht berücksichtigt wurden. Außerdem wurde der Publikationszeitraum auf die letzten zehn Jahre begrenzt. Diese Entscheidung wurde getroffen, um den Fokus auf aktuelle Evidenz sowie moderne Lipidemulsionen mit veränderter Fettsäurezusammensetzung zu legen. Gleichzeitig besteht jedoch die Möglichkeit, dass ältere Studien mit relevanten Ergebnissen nicht in die Analyse einbezogen wurden.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Diese unterschieden sich sowohl hinsichtlich ihres Studiendesigns als auch in Bezug auf die Beobachtungsdauer, die untersuchten Populationen und die erhobenen Endpunkte. Während eine Studie ein randomisiertes Design auswies, handelte es sich bei den übrigen Arbeiten um prospektive oder retrospektive Beobachtungsstudien. Auch die Beobachtungszeiträume variieren deutlich, von kurzfristigen Interventionszeiträumen über wenige Wochen bis hin zu Langzeitbeobachtungen über mehrere Jahre. Diese Unterschiede erschweren die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Aufgrund dieser methodischen Heterogenität war zudem keine quantitative Zusammenfassung im Sinne einer Meta-Analyse möglich, sodass die Ergebnisse in dieser Arbeit ausschließlich narrativ ausgewertet wurden.

Zusätzlich basiert ein Großteil der verfügbaren Studien auf biochemischen Laborparametern als Surrogatmarker für hepatische Veränderungen. Obwohl diese Parameter eine wichtige Rolle in der Verlaufsbeobachtung spielen, erlauben sie nur eingeschränkt Rückschlüsse auf strukturelle

Leberveränderungen oder klinisch relevante Endpunkte der IFALD. Diese Einschränkung betrifft zwar primär die eingeschlossenen Studien, wirkt sich jedoch auch unmittelbar auf die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit aus.

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass das Krankheitsbild CIF mit langfristiger PE insgesamt eine seltene klinische Konstellation darstellt. Die geringe Prävalenz der Erkrankung führt zwangsläufig zu kleinen Studienpopulationen und erschwert die Durchführung großer randomisierter Studien mit ausreichend statistischer Aussagekraft. Dies wirkt sich unmittelbar auf die verfügbare Evidenzbasis aus und stellt eine strukturelle Herausforderung für die Forschung in diesem Bereich dar. Die begrenzte Anzahl identifizierter Studien spiegelt daher nicht ausschließlich Einschränkungen dieser Literaturrecherche wider, sondern auch die insgesamt geringe Datenlage zu dieser spezifischen Patient*innenpopulation.

Trotz dieser Limitationen weist die vorliegende Arbeit auch einige Stärken auf. Durch die Anwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine an den PRISMA-Leitlinien orientierte Literaturrecherche konnte die verfügbare Evidenz strukturiert identifiziert und transparent dargestellt werden. Darüber hinaus ermöglicht die outcome-basierte Darstellung der Ergebnisse einen direkten Vergleich der leberbezogenen Parameter zwischen den verschiedenen Studien.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE. Da ein Großteil der vorhandenen Literatur zur IFALD auf pädiatrischen Populationen basiert, trägt die Fokussierung auf erwachsene Patient*innen dazu bei, die bestehende Evidenz für diese klinisch relevante Patient*innengruppe gezielt einzuordnen.

5. Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss unterschiedlicher Lipidemulsionen auf die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE zu untersuchen. Dabei wurde insbesondere der Einsatz sojaölbasierter Lipidemulsionen mit misch- und fischöhlhaltigen Lipidemulsionen hinsichtlich leberbezogener Parameter und möglicher Veränderungen im Krankheitsverlauf verglichen.

Die Ergebnisse dieser systematischen Literaturübersicht zeigen, dass die aktuelle Evidenzlage begrenzt und heterogen ist. Ein eindeutiger Vorteil misch- oder fischölbasierter Lipidemulsionen gegenüber rein sojaölbasierten Lipidemulsionen konnte über alle untersuchten Parameter hinweg nicht konsistent nachgewiesen werden. Insbesondere für die Lebertransaminasen AST und ALT zeigten die eingeschlossenen Studien überwiegend stabile Verläufe ohne signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Lipidemulsionstypen. Gleichzeitig weisen einzelne Studien mit längerer Beobachtungsdauer darauf hin, dass sich unter misch- oder fischöhlhaltigen Lipidemulsionen günstigere

Entwicklungen cholestatischer Marker, insbesondere des Gesamtbilirubins, zeigen können. Dies deutet darauf hin, dass mögliche Effekte der Lipidzusammensetzung vor allem im Langzeitverlauf sichtbar werden und in Kurzzeitstudien möglicherweise nicht ausreichend erfasst werden.

Die Interpretation dieser Ergebnisse muss jedoch unter Berücksichtigung mehrerer methodischer Einschränkungen erfolgen. Die verfügbare Evidenz basiert auf einer geringen Anzahl von Studien mit kleinen Stichproben, unterschiedlichen Studiendesigns sowie variierenden Beobachtungszeiträumen. Zudem wurde die Progression der IFALD überwiegend anhand biochemischer Surrogatmarker beurteilt, während klar definierte oder strukturelle Endpunkte nur selten untersucht wurden. Dadurch bleibt unklar, in welchem Ausmaß beobachtete Veränderungen einzelner Laborparameter tatsächlich eine relevante Veränderung der Krankheitsprogression widerspiegeln. Auch das Fehlen einer standardisierten Definition der IFALD erschwert die Beurteilung.

Für die klinische Praxis lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen daher keine pauschalen Empfehlungen zur Überlegenheit eines bestimmten Lipidemulsionstyps ableiten. Dennoch liefern insbesondere Langzeitdaten sowie einzelne klinische Beobachtungen Hinweise darauf, dass misch- und fischöhlhaltige Lipidemulsionen bei bestehenden oder zunehmenden cholestatischen Veränderungen potenziell günstige Effekte ausweisen können. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, die Zusammensetzung der Lipidkomponente bei Patient*innen mit CIF unter langfristiger PE regelmäßig kritisch zu überprüfen und gegebenenfalls individuell anzupassen.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass die Lipidzusammensetzung der PE einen möglichen Effekt auf cholestatische Parameter bei IFALD haben kann. Die derzeitige Evidenz erlaubt jedoch keine eindeutige therapeutische Priorisierung bestimmter Lipidemulsionen. Zukünftige Forschung sollte sich daher auf prospektive Langzeitstudien mit größeren Stichproben, standardisierten Diagnosekriterien und klinisch relevanten Endpunkten konzentrieren, um die Rolle unterschiedlicher Lipidemulsionen für die Progression der IFALD bei erwachsenen Patient*innen mit CIF belastbarer bewerten zu können.

Literaturverzeichnis

- Abi-Aad, S.-J., Lovell, M., Khalaf, R. T., & Sokol, R. J. (2025). Pathogenesis and Management of Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, 45(1), 66–80.
<https://doi.org/10.1055/a-2545-7370>
- Bischoff, S. C., Arends, J., Decker-Baumann, C., Hütterer, E., Koch, S., Mühlebach, S., Roetzer, I., Schneider, A., Seipt, C., Simanek, R., & Stanga, Z. (2024). S3-Leitlinie Heimenterale und heimparenterale Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): In Zusammenarbeit mit der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), der Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Metabolismus Schweiz (GESKES) und der Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP). *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 49(02), 73–155. <https://doi.org/10.1055/a-2270-7667>
- Hurt, R. T., & Mundi, M. S. (2017). Use of Mixed-Oil Fat Emulsion to Improve Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Long-Term Home Parenteral Nutrition: A Case Report. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 41(1S), 17S-19S.
<https://doi.org/10.1177/0148607117741870>
- Klek, S., Szczepanek, K., Scislo, L., Walewska, E., Pietka, M., Pisarska, M., & Pedziwiatr, M. (2021). Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: Results after 5 y of home parenteral nutrition. *Nutrition*, 82, 111029.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111029>
- Lamprecht, G., Pape, U.-F., Witte, M., Pascher, A., & und das DGEM Steering Committee. (2014). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 39(02), e57–e71.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1369922>
- Lee, W. S., Chew, K. S., Ng, R. T., Kasmi, K. E., & Sokol, R. J. (2020). Intestinal failure-associated liver disease (IFALD): Insights into pathogenesis and advances in management. *Hepatology International*, 14(3), 305–316. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10048-8>

- Melendez, M., Mitchell, R., Heredia, H., Lloyd, J., Taliaferro, J., Beveridge, E. K., & Ives, S. J. (2024). Lipid Emulsion Type and Liver Function in Parenteral Nutrition Patients: A Retrospective Study of Patients and Prescribing Practices. *Nutrients*, *16*(16), 2590. <https://doi.org/10.3390/nu16162590>
- Mohamed, S. A., Gamage, M., Parker, R., Brown, R. M., & Cooper, S. C. (2025). Regression of intestinal failure–associated liver disease by alteration of lipid emulsion regime in home parenteral nutrition: A case report. *Nutrition in Clinical Practice*, *40*(5), 1212–1218. <https://doi.org/10.1002/ncp.70005>
- Mundi, M. S., Kuchkuntla, A. R., Salonen, B. R., Bonnes, S., & Hurt, R. T. (2020). Long-Term Use of Mixed-Oil Lipid Emulsion in Soybean Oil–Intolerant Home Parenteral Nutrition Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *44*(2), 301–307. <https://doi.org/10.1002/jpen.1526>
- Mundi, M. S., Martindale, R. G., Calder, P. C., & Klek, S. (2025). Long-term/home parenteral nutrition: Expert consensus statements regarding intravenous lipid emulsions. *Frontiers in Nutrition*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1718116>
- Mundi, M. S., Salonen, B. R., & Bonnes, S. (2016). Home Parenteral Nutrition: Fat Emulsions and Potential Complications. *Nutrition in Clinical Practice*, *31*(5), 629–641. <https://doi.org/10.1177/0884533616663635>
- Osowska, S., Kunecki, M., Sobocki, J., Tokarczyk, J., Majewska, K., Omidi, M., Radkowski, M., Fisk, H. L., & Calder, P. C. (2019). Effect of changing the lipid component of home parenteral nutrition in adults. *Clinical Nutrition*, *38*(3), 1355–1361. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.028>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Pironi, L., Arends, J., Bozzetti, F., Cuerda, C., Gillanders, L., Jeppesen, P. B., Joly, F., Kelly, D., Lal, S., Staun, M., Szczepanek, K., Van Gossum, A., Wanten, G., & Schneider, S. M. (2016). ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition*, 35(2), 247–307. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.020>
- Pironi, L., Cuerda, C., Jeppesen, P. B., Joly, F., Jonkers, C., Krznarić, Ž., Lal, S., Lamprecht, G., Lichota, M., Mundi, M. S., Schneider, S. M., Szczepanek, K., Van Gossum, A., Wanten, G., Wheatley, C., & Weimann, A. (2023). ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults – Update 2023. *Clinical Nutrition*, 42(10), 1940–2021. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.019>
- Tabone, T., Mooney, P., & Donnellan, C. (2024). Intestinal failure–associated liver disease: Current challenges in screening, diagnosis, and parenteral nutrition considerations. *Nutrition in Clinical Practice*, 39(5), 1003–1025. <https://doi.org/10.1002/ncp.11116>

Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 16.03.2026
Ort, Datum



Unterschrift