

# Therapie der gestörten Magen-Darm-Motilität bei Intensivpatienten\*

Treatment of impaired gastrointestinal motility in the critically ill patient

M. K. Herbert<sup>1</sup> und P. Holzer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. N. Roewer)

<sup>2</sup> Forschungseinheit für Translationale Neurogastroenterologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Graz, Österreich (Vorstand: Prof. Dr. E. Beubler)



PIN-Nr.:  
100964

Einsendeschluss  
auf 12 Monate verlängert!

► **Zusammenfassung:** Die Hemmung der Magen-Darm-Motilität ist eine schwerwiegende Komplikation bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin. Etwa die Hälfte der beatmeten Patienten hat eine eingeschränkte Motilität des Magenantrums sowie eine verminderte Magenentleerung und motorische Aktivität des Dünndarms (migrating motor complexes). Die gestörte Magen-Darm-Motilität zieht eine Reihe von Komplikationen nach sich, von denen der beeinträchtigten enteralen Ernährung eine besondere Bedeutung zukommt. Die pharmakologische Therapie der Hemmung der Magen-Darm-Motilität ist schwierig, da die zugrundeliegenden Mechanismen komplex und oft unbekannt sind und nur beschränkt pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Ein standardisiertes Konzept zur Behandlung der gehemmten Magen-Darm-Motilität sieht den frühzeitigen Einsatz von Basismaßnahmen, gefolgt von einer spezifischen, zielgerichteten Therapie vor. Der frühzeitige Einsatz von Einläufen und von Laxantien mit sekretagoger und antiabsorptiver Wirkung, z.B. Bisacodyl und Na-triumpicosulfat, wird empfohlen. Alternativen sind Magnesiumsalze und Polyethylenglykol. Bei Patienten mit einer Magenentleerungsstörung ist die intravenöse Gabe von Erythromycin die Therapieoption der ersten Wahl. Leidet der Patient zudem an einer Darmatonie, so erhält er einige Stunden später die Kombination aus Metoclopramid plus Neostigmin i.v. Die enterale Gabe von Opioidezeptor-Antagonisten, z.B. Naloxon und Methylnaltrexon, stellen eine supportive Therapieoption dar, mit der die inhibitorische Wirkung der Opioide auf die Magen-Darm-Motilität vor Ort im Darm antagonisiert wird.

► **Schlüsselwörter:** Hemmung der Magen-Darm-Motilität – Kritischkranker Patient – Prokinetika – Wirkmechanismus.

► **Summary:** Inhibition of gastrointestinal motility is a serious complication in critically ill patients. Approximately one-half of all mechanically ventilated patients exhibit antral hypomotility, decreased gastric emptying and diminished migrating motor complexes. Impaired gastrointestinal motility leads

to a number of subsequent complications in critically ill patients, with intolerance of enteral feeding as one of great importance. The pharmacological treatment of impaired gastrointestinal motility presents the clinician with a difficult problem, since the underlying mechanisms are complex and often not fully understood, and the pharmacological options available are limited. A standardized concept for the use of prokinetic agents in the treatment of impaired gastrointestinal motility in critically ill patients involves the early use of basic therapeutic options followed by specific goal-directed therapy. The early use of enemas and laxatives to promote water secretion and prevent excessive water absorption, such as bisacodyl or sodium picosulfate, is recommended. Alternative options are the use of magnesium salts or polyethylene glycol. First-line medication in patients with impaired gastric emptying is erythromycin given intravenously. Patients suffering from gastroparesis and impaired intestinal motility may benefit from erythromycin followed, several hours later, by a combination of metoclopramide and neostigmine. As a supportive measure, enteral administration of opioid receptor antagonists, such as naloxone or methylnaltrexone, to antagonize selectively and locally the inhibitory effect of opioids on gastrointestinal motility may be considered.

► **Keywords:** Inhibition of Gastrointestinal Motility – Critically Ill Patients – Prokinetic Drugs – Mechanism of Action.

## Einleitung

Die Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität ist eine häufige Komplikation bei Intensivpatienten [1]. Nahezu die Hälfte der beatmeten Patienten haben eine Hypomotilität des Magenantrums, eine beeinträchtigte Magenentleerung und eine Störung des intestinalen Motilitätsmusters [1-3]. Die Störung der Magen-Darm-Motilität zeigt sich meist als Hemmung des Vorwärtstransports, gelegentlich auch als gesteigerte Motilität in Form von Diarrhoe oder Erbrechen.

\* Rechte vorbehalten

► Die Hemmung der Magen-Darm-Motilität beruht auf vielfältigen Ursachen und kann je nach betroffem Magen-Darm-Abschnitt unterschiedliche Ausprägung und Intensität annehmen. Die beeinträchtigte Magen-Darm-Motilität führt häufig zu Sekundärkomplikationen. Der Einschränkung der enteralen Ernährung durch den gehemmten Vorwärtstransport kommt eine besondere Bedeutung zu, da die enterale Ernährung ein wichtiger Faktor für das Outcome und die Länge der intensivmedizinischen Behandlung darstellt [4,5]. Erschwerend kommt hinzu, dass die pharmakologische Therapie der gestörten Magen-Darm-Motilität bei Intensivpatienten häufig unzureichend oder gar erfolglos ist, was wiederum vielfältige Gründe haben kann [6]. Die Intention des vorliegenden Beitrags ist, die Grundlagen der Regulation der Magen-Darm-Motilität und deren Störmechanismen sowie international akzeptierte therapeutische Optionen aufzuzeigen [6]. Für das Studium von Details zur Pathophysiologie der gestörten Magen-Darm-Motilität bei Intensivpatienten wird auf eine Übersicht verwiesen [6].

## Regulation der Magen-Darm-Motilität

Die Magen-Darm-Motilität wird durch viele interagierende Kontrollsysteme gesteuert. Hierzu zählen das zentrale, autonome und enterische Nervensystem, die Schrittmacherzellen im Gastrointestinaltrakt (Interstitial Cells of Cajal, ICCs), die glatten Muskelzellen und endokrine Zellen [7]. Während das enterische Nervensystem die Kontraktion der glatten Muskelzellen der im Magen-Darm-Trakt längs und ringförmig angeordneten Muskulatur reguliert, haben das Zentralnervensystem und das autonome Nervensystem nur einen modulierenden Effekt auf den Vorwärtstransport. Die Neurone des enterischen Nervensystems sind vom Ösophagus bis zum analen Sphincter internus in zwei großen Plexus angeordnet, dem Plexus myentericus zwischen der Längs- und Ringmuskulatur und dem Plexus submucosus zwischen der Ringmuskulatur und der Mukosa. Die Neurone im Plexus myentericus steuern die Kontraktion der glatten Muskelzellen, die des Plexus submucosus die Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion, den Blutfluss in der Mukosa sowie die neuroendokrinen und neuroimmunologischen Interaktionen.

Im Plexus myentericus finden sich hauptsächlich inhibitorische und exzitatorische Motoneurone, deren Funktion von sensorischen Neuronen (intrinsic primary afferent neurons) und Interneuronen gesteuert wird.

Die Transmitter exzitatorischer Motoneurone sind Acetylcholin, Substanz P und Serotonin, die der inhi-

bitorischen Motoneurone Stickstoffmonoxid (nitric oxide, NO), Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Adenosin, Galanin und Dynorphin. Die Funktion der kürzlich im Darm beschriebenen gasförmigen Transmitter Kohlenmonoxid (CO) und Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S) ist noch nicht abschließend geklärt. In einzelnen Motoneuronen können mitunter mehrere Transmitter in ganz unterschiedlichen Kombinationen ko-lokaliert vorkommen, wobei die Funktionalität und Bedeutung dieser Ko-Lokalisation noch weitgehend unbekannt ist.

Unter funktionellen Gesichtspunkten ist die Hemmung der Muskelkontraktion die Hauptfunktion enterischer Neurone [8]. Dies bedeutet, dass eine Kontraktion glatter Muskelzellen im Magen-Darm-Trakt nur dann funktioniert, wenn die fortwährende Hemmung unterbrochen ist. Dies wiederum setzt ein fein austariertes Gleichgewicht der Aktivität exzitatorischer und inhibitorischer Motoneurone voraus. Eine Zunahme exzitatorischer Aktivität bei gleichzeitigem Mangel an inhibitorischer Funktion führt zu Hypermotilität oder fortdauernder Kontraktion glatter Muskelzellen. Betrifft diese Kontraktionszunahme vornehmlich ringförmig angeordnete Muskelbündel, z.B. in Sphinkteren, so entsteht ein Spasmus und daraus resultierend ein Stoppt des Vorwärtstransports. Eine derartige Dauerkontraktion ist nicht auf die Sphinkteren beschränkt, sondern kann lokal oder segmental auch im Dünnd- oder Dickdarm auftreten. Liegt im umgekehrten Fall eine Hyperaktivität inhibitorischer Motoneurone und/oder Hypoaktivität exzitatorischer Neurone vor, so tritt eine andauernde Relaxation glatter Muskelzellen auf, der Darm ist schlaff und distendiert, und eine Kontraktion bleibt aus [9].

## Motilitätsmuster im Magen-Darm-Trakt

Die Motilität im Magen-Darm-Trakt weist zwei Muster auf, die sich grundlegend unterscheiden. Nach der Nahrungsaufnahme gibt es die postprandiale Motilität und Stunden später die interdigestive (= Nüchtern-)Motilität [10].

Die interdigestive Motilität beginnt im Antrum des Magens und verläuft bis zum distalen Ileum in sogenannten Migrating Motor Complexes (MMCs). Diese sind Motilitätsmuster, die in drei Phasen eingeteilt werden:

- Phase I - die Periode der Inaktivität (45-60 min),
- Phase II - die Periode irregulärer Kontraktionen (30-45 min),
- Phase III - bestehend aus regulärer, propulsiver Aktivität (15 min).

► Die interdigestive Motilität (MMC) wird initiiert von nichtneuronalen Schrittmacherzellen, den ICCs, die ein im Verlauf des Magen-Darm-Trakts unterschiedlich dichtes Netzwerk bilden und über „gap junctions“ mit den glatten Darmmuskelzellen in Verbindung stehen. Die Nüchternmotilität hat die Aufgabe, den Darm von Nahrungsresten und unverdaulichen Bestandteilen zu reinigen und das Bakterienwachstum in Schach zu halten („housekeeper function“). Die Nüchternmotilität wird durch das endogene Peptid Motilin reguliert, das an entsprechende Motilinrezeptoren im Gastrointestinaltrakt bindet. Eine funktionierende Nüchternmotilität ist für das endoluminale Milieu von essentieller Bedeutung und die Voraussetzung dafür, dass nach Nahrungsaufnahme ein propulsiver Vorwärtstransport (postprandiale Motilität) einsetzt.

Die postprandiale Motilität setzt nach der Aufnahme von Nahrung in den Magen ein und besteht aus der gastralnen Akkommodation (Speicherfunktion), einer langsamen Magenentleerung, einer stationären Motilität in Form segmentaler Kontraktionen und Pendelbewegungen sowie der propulsiven Peristaltik des Dünndarms, die allerdings nur über relativ kurze Strecken abläuft. Die Motilität des Dickdarms weist keine Peristaltik auf, sondern besteht aus Massenbewegungen aus dem Colon ascendens über das Colon transversum in das Colon descendens. Physiologischerweise kann im Colon auch Retroperistaltik auftreten, mit der der Darminhalt zurück ins Colon ascendens verbracht wird, um dann wieder propulsiv in das Colon descendens oder Sigma transportiert zu werden. Die Ausscheidung der Faeces über das Rektum ist ein kompliziert regulierter Vorgang, bei dem viele neuronale und muskuläre Mechanismen interagieren und die sehr fein aufeinander abgestimmt sind, worauf hier nicht im Detail eingegangen werden soll.

### Normale Magen-Darm-Motilität und Anzahl von Darmentleerungen

Ein funktionierender Vorwärtstransport des Chymus aus dem Magen in das Duodenum, durch den Dünndarm und die Speicherung der Faeces im Sigma bzw. Rektum entzieht sich unserer bewussten Wahrnehmung. Erst wenn der Vorwärtstransport beeinträchtigt oder gehemmt ist, treten klinische Symptome auf, die auf diese Störungen hinweisen. Eine beeinträchtigte Magenentleerung zeigt sich anhand eines vermehrten Rückflusses von Mageninhalt (gastrales Residualvolumen) über eine nasogastrale Sonde. Normalerweise sezerniert der Magen innerhalb von 24 Stunden etwa 1-1,5 l Magensaft,

die bei intakter Pylorusfunktion und normaler, koordinierter Magenmotilität diesen bis auf eine kleine Restmenge verlassen würden. So zeigt ein Rückfluss von Mageninhalt über eine nasogastrale Sonde in den Ablaufbeutel von bis zu 500 ml an, dass die Magenentleerung beeinträchtigt und nicht vollständig ist, aber andererseits etwa die Hälfte bis Zweidrittel der sezernierten Magensaftmenge den Magen verlassen. Nimmt die Rückflussmenge innerhalb von 24 Stunden auf etwa 700-1.000 ml zu, so deutet dies auf eine erheblich behinderte Magenentleerung hin. Die Beurteilung des Inhalts des Magensondenbeutels gibt Aufschluss darüber, ob eine Entleerungsstörung des Magens, Rückfluss von Duodeninhalt (gallig) oder Rückfluss aus tieferen Darmabschnitten vorliegt. Eine Bilanzierung der gastralnen Rückflussmenge in kürzeren Zeitintervallen als 12 Stunden wird häufig praktiziert, um frühzeitig auf Magenentleerungsstörungen aufmerksam zu werden. Solch kurze Bilanzierungsintervalle sind in der klinischen Routine aber wenig sinnvoll, da die Magensaftsekretion nicht gleichmäßig über den 24-Stunden-Tag erfolgt und sich der Magen nicht kontinuierlich, sondern portionsweise entleert. Zudem sind die Magensaftsekretion und -entleerung von zahlreichen Umständen, z.B. Lagerung, intraabdominellem Druck und Applikation inhibitorisch wirksamer Pharmaka, abhängig, die sich im Tagesverlauf mehrfach ändern können [6].

**Empfohlene Vorgehensweise:** Der Ablaufbeutel der Magensonde wird alle 4-6 Stunden für 10-15 min unter das Magenniveau gehängt und das kumulative gastrale Residualvolumen nach 24 Stunden abgelesen.

### Monitoring der Magen-Darm-Motilität

Bislang gibt es kein spezifisches, in der Routineanwendung praktikables und zuverlässiges Monitoring der Motilität der verschiedenen Magen-Darm-Abschnitte. Die gehemmte Magenentleerung lässt sich, wie beschrieben, über die Menge des gastralnen Rückflusses feststellen, das Absetzen von Stuhlgang ist ein robustes, aber wenig spezifisches Zeichen dafür, dass sich das Rektum entleerte. Beide Parameter, Magenrückfluss und Darmentleerung, sagen aber nichts darüber aus, ob die Dünndarm- und/oder Dickdarmmotilität normal funktionieren. Die Auskultation des Abdomens nach Geräuschen mit dem Stethoskop ist ebenfalls wenig hilfreich, zudem noch immer zweifelhaft ist, ob regelmäßige Peristaltik, z.B. des Dünndarms, auskultierbare Geräusche hervorruft. Vielmehr gibt es Hinweise dafür, dass auskultierbare Darmgeräusche wahrschein-

► lich von der interdigestiven Motilität, z.B. Phase-III-MMCs, herrühren [11]. Aber auch teils mit Luft und Flüssigkeit gefüllte Darmschlingen können bei stationären Kontraktionen oder Pendelbewegungen Darmgeräusche hervorrufen, ohne dass ein geordneter Vorwärtstransport vorliegt. Demzufolge kann aus dem Vorhandensein von Darmgeräuschen nicht auf funktionierende Darmperistaltik geschlussfolgert werden. Andererseits ist die völlige Stille bei der Auskultation über einen längeren Zeitraum bei gleichzeitig geblähtem Abdomen lehrbuchmäßig ein Hinweis auf einen paralytischen Ileus. Allgemein weist ein geblähtes Abdomen auf vermehrte Gasbildung im Darm und/oder verminderten Vorwärtstransport hin.

### Physiologische Stuhlgangfrequenz

In Untersuchungen an gesunden Menschen hat sich gezeigt, dass die Frequenz der Darmentleerung individueller Personen von 1-2 x täglich bis hin zu einer Darmentleerung alle 3 Tage schwanken kann. Diese Variabilität wird als physiologisch angesehen. Die Gründe für diese Variabilität sind zum Teil bekannt. Eine Hypothese wäre, dass Patienten mit einem langsamen gastrointestinalen Vorwärtstransport weniger enterische Schrittmacherzellen (ICCs) haben [12]. Die Darmmotilität wird auch durch Östrogene verlangsamt, was in Einklang damit steht, dass Frauen häufiger unter Obstipation leiden [13].

### Ursachen gestörter Magen-Darm-Motilität bei Intensivpatienten

Die Ursachen für eine Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität bei Intensivpatienten können unterteilt werden in Faktoren, die permanent oder vorübergehend hemmend wirksam sind. Des Weiteren gibt es allgemeine prädisponierende Faktoren, z.B. habituelle Obstipation und langdauernder Laxantiengebrauch. Auch ein chronischer Nikotin- und Alkoholkonsum ist der Magen-Darm-Motilität nicht förderlich. Der Mechanismus, der bei chronischen Rauchern durch die erste morgendliche Zigarette eine Darmentleerung in Gang setzt, ist unklar. Vermutlich induziert die Inhalation des Zigarettenrauchs einen Defäkationsreiz bzw. -reflex. Nikotin seinerseits hemmt jedoch transient die Darmmotilität und die Magenentleerung [14].

Permanenten Effekt auf die Magen-Darm-Motilität haben eine Reihe internistischer und neurologischer Erkrankungen, an denen die Patienten unabhängig von der Ursache des Intensivaufenthaltes leiden. Die in (Tab. 1a) zusammengestellten

Komorbiditäten bestehen meist schon längere Zeit, und es ist nicht anzunehmen, dass diese Grunderkrankungen durch die Intensivbehandlung gebessert werden können. Vielmehr ist plausibel, dass sich die durch die Komorbidität bedingte Behinderung der Magen-Darm-Motilität zumindest additiv zu den inhibitorischen Faktoren der intensivmedizinischen Behandlung auswirkt. Bestehen beispielsweise bei einer durch Diabetes mellitus hervorgerufenen neuropathischen Gastroparese pathomorphologische Veränderungen am enterischen Nervensystem, sind diese nicht kausal therapeutisch verbesserbar. Es gibt aber spezifische therapeutische Ansätze (s.u.), die motilitätshemmende Auswirkung einer diabetischen Gastroparese, hervorgerufen durch Mangel an endogenem Motilin, zu mildern.

Vorübergehend hemmende Faktoren auf die Magen-Darm-Motilität sind vielfältig und in Tabelle 1b zusammengefasst. Die Faktoren lassen sich wiederum unterteilen in Pharmaka, die für die Behandlung des Intensivpatienten unverzichtbar sind, in Begleitumstände, die während der Intensivbehandlung auftreten können, und in Ereignisse, die ursächlich für den Intensivaufenthalt des Patienten sind oder individuelle Komplikationen des Krankheitsbildes darstellen. Hinzu kommt, dass diese verschiedenen Faktoren in variabler Anzahl und Kombination sowie unterschiedlicher Intensität hemmend auf den Magen-Darm-Trakt einwirken.

### Hemmung der Magen-Darm-Motilität durch Pharmaka der Intensivtherapie

#### Opioide

Die Hemmung der Magen-Darm-Motilität ist eine typische Nebenwirkung der Opioide, die vor allem bei der langdauernden Therapie chronisch Schmerzkranker beschrieben ist. Aber auch in der Intensivtherapie führen Opioide zu einer Hemmung der Magenentleerung und Darmmotilität [6].

#### Sedativa, Narkotika

Sedativa sind in der Intensivmedizin, insbesondere bei beatmeten Patienten, unverzichtbar. Diese haben eine hemmende Wirkung auf die Darmmotilität [6].

#### Katecholamine, $\alpha$ -adrenerge Agonisten

Alle Katecholamine haben eine hemmende Wirkung auf die Darmmotilität, jedoch mit unterschiedlicher Potenz der einzelnen Substanzen [15]. Ob dieser experimentell erhobene Unterschied der Hemmwirkung der einzelnen Katecholamine klinische Relevanz hat, ist unbekannt. Clonidin und in noch stärkerem Maße Dexmedetomidin hemmen dosis-

Tab. 1: Ursachen der Hemmung der Magen-Darm-Motilität.

<b>a) Faktoren mit permanentem Effekt auf die Magen-Darm-Motilität</b>	
Diabetes mellitus	
Sklerodermie, systemische Sklerose	
Niereninsuffizienz	
Myopathien	
Dermatomyositis	
Amyloidose	
Hypothyreoidismus	
Phäochromozytom	
<b>b) Faktoren mit vorübergehend hemmender Wirkung auf die Magen-Darm-Motilität</b>	
Pharmaka	Opiode Sedativa, Narkotika Katecholamine $\alpha$ -adrenerge Agonisten Anticholinergika
Ursächliche Ereignisse	Laparotomie (Chirurgische) Manipulationen am Magen-Darm-Trakt Schädel-Hirn-Trauma Spinales Trauma Verbrennungstrauma
Begleitumstände / Komplikationen	Hyperglykämie Hypokaliämie, Hypomagnesiämie Azidose Metabolische Alkalose Kolonisation des Darms mit pathogenen Keimen Bakterielle Überwucherung Postoperativer Ileus Peritonitis Sepsis Stress Sympathikotonie (Postaggressionsstoffwechsel) Apoplex Immobilisierung
Prädisponierende Faktoren	Habituelle Obstipation Laxantien(ab)abusus Chronischer Nikotin-, Alkoholkonsum

► abhängig die Magen-Darm-Motilität, wobei die Hemmwirkung des Dexmedetomidins der von Opioiden vergleichbar ist [16].

### Wirkweise propulsiv wirksamer Pharmaka und Rationale für deren Anwendung

Bei der Komplexität der neuronalen und nichtneuronalen Regulationsmechanismen der Motilität der verschiedenen Abschnitte des Magen-Darm-Trakts wäre es illusorisch anzunehmen, dass eine einzige pharmakologische Substanz in der Lage sein könnte, ihre properistaltische Aufgabe in allen Abschnitten gleichermaßen zufriedenstellend zu erfüllen. Zudem gibt es vergleichsweise wenige Pharmaka, die klinisch zur Verbesserung des Vorwärtstransports eingesetzt werden können (Tab. 2). Hinzu kommt, dass kürzlich einige Substanzen vom Markt genommen und

ursprünglich erfolgversprechende pharmazeutische Entwicklungen gestoppt wurden. Auf diese Substanzen wird am Ende der Übersicht kurz eingegangen, da das Wissen dieser Umstände das Verständnis der Wirkweise und der Probleme propulsiv wirksamer Pharmaka wesentlich erweitert hat. Außerdem ist wichtig zu unterscheiden, ob eine Substanz tatsächlich den koordinierten Vorwärtstransport verbessert oder nur die Kontraktion glatter Muskelzellen verstärkt.

### Laxantien, Bisacodyl und Natriumpicosulfat

Die Rationale für den frühzeitigen Einsatz von Laxantien, speziell von Bisacodyl und Natriumpicosulfat, als Basismaßnahme zur Stimulation der Darmmotilität ist u.a., die gestörte Wasser- bzw. Sekretionshomöostase des Darms unter Intensivbedingungen zu optimieren [6]. Normalerweise nimmt ►

Tab. 2: Motilitätsfördernde Pharmaka.

Wirkmechanismus	Wirkstoff	Präparat
<b>Laxans</b>	Bisacodyl	z. B. Dulcolax
	Natriumpicosulfat	z. B. Laxoberal
	Polyethylenglykol	
	Macrogol 3350	z. B. Movicol
	Magnesiumsalz	z. B. diverse Präparate
<b>Motilinrezeptor-Agonist</b>	Erythromycin	z. B. diverse Präparate
<b>Prokinetikum</b>	Metoclopramid	z. B. Paspertin, Metoclopramid
	Domperidon	z. B. Motilium
<b>Opiatrezeptor-Antagonist</b>	Naloxon	z. B. Narcanti, Naloxona
	Naloxon + Oxycodon	z. B. Targin
	Methylnaltrexon	z. B. Relistor
<b>Cholinesterase-Inhibitor</b>	Neostigmin	z. B. Prostigmin

► der Dünndarm endoluminal täglich etwa 7-8 l endogene und exogen zugeführte Flüssigkeit auf, wovon endogen der größte Anteil von Epithelzellen des Dünndarms sezerniert wird. Es gibt Hinweise dafür, dass unter intensivmedizinischen Bedingungen und unter der Wirkung von Opioiden die Flüssigkeitssekretion des Darms deutlich reduziert ist [17]. Die sekretagog und antiabsorptiv wirkenden Laxantien Bisacodyl und Natriumpicosulfat unterstützen den physiologischen Prozess der Flüssigkeitssekretion im Dünndarm. Darüber hinaus stimulieren bzw. hemmen die Laxantien die Synthese endogener Mediatoren und begünstigen somit die intestinale Motilität (Details s. [6]). Die Anwendung von Bisacodyl als Suppositorium hat den Vorteil gegenüber der oralen Applikation, dass die abführende Wirkung bereits nach etwa 30-60 min eintritt, da der enterohepatische Kreislauf umgangen wird.

### Magnesiumsalze

Magnesiumsalze steigern u.a. die Freisetzung von Cholecystokinin und somit die Flüssigkeitsakkumulation und Dünndarmmotilität. Magnesiumsalze werden in sehr variablen Dosierungen verabreicht, von 0,1 mg/kg KG bis zu einer Gesamtmenge von 15 g pro Applikation [18,19]. Die empfohlene Dosierung ist 0,1 mg/kg KG, da die höher dosierte und länger dauernde Magnesiumanwendung zu einer beachtlichen Resorption von Magnesium führt und das Risiko von Nierentoxizität mit sich bringt [20]. Vorsicht ist auch bei Patienten mit einer Magenmotilitätsstörung angebracht, da Magnesiumsulfat die Magenentleerung zusätzlich verlangsamen kann [21].

### Polyethylenglykol, Macrogol 3350

Polyethylenglykol (PEG) ist ein osmotisches Laxans, das in Wasser gelöst und getrunken wird. In Wasser gelöstes Polyethylenglykol hat den Vorteil, dass es dem Darm kein weiteres Wasser entzieht, die Chymus- bzw. Faecesmenge vergrößert, nahezu

unverändert den gesamten Magen-Darm-Trakt passt und nach 1-2 Tagen ausgeschieden wird [6]. Es gibt erste vielversprechende Anwendungen in der Intensivmedizin. Bis größere Erfahrungen vorliegen, wird Polyethylenglykol (Macrogol 3350) als supportive Therapieoption empfohlen.

### Erythromycin

Das Makrolidantibiotikum Erythromycin stimuliert die gastrale und intestinale Motilität durch Bindung an Motilinrezeptoren auf enterischen Neuronen und glatten Muskelzellen [22-24]. Außerdem verstärkt es den Verschlussdruck des unteren Ösophagussphinkters durch Stimulation cholinriger Neurone [25]. In einer Metaanalyse bestätigte sich, dass der Effekt von Erythromycin auf die Magenentleerung besser ist als bei anderen Prokinetika [26]. Erythromycin sollte intravenös in einer Dosierung von 3 x 100 mg pro Tag als Kurzinfusion verabreicht werden. Die intravenöse Verabreichung ist für die Magenentleerung besser wirksam als die orale Gabe [27]. Die niedrige, nicht antibiotisch wirksame Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht Erythromycin ist ausreichend, um die Magenentleerung zu verbessern [28]. Aus Praktikabilitätsgründen wird routinemäßig eine Dosierung von 100 mg gewählt. Außerdem initiiert Erythromycin durch Bindung an Motilinrezeptoren interdigestive Motilität, die die Voraussetzung für die Entwicklung von peristaltischer Motilität nach Ingestion von Nahrung ist. Das exogen zugeführte Erythromycin substituiert somit den endogenen Mangel an Motilin und bringt MMCs in Gang. Dies ist mitunter bereits nach einer oder in der Regel nach wenigen Erythromycinapplikationen der Fall, so dass sich die Magenentleerung deutlich verbessert und das gastrale Residualvolumen abnimmt. Dies erklärt auch die Empfehlung, Erythromycin nur drei Tage zu geben. Beruht die Magenleerungsstörung nicht auf einem endogenen Mangel an Motilin, wird Erythromycin unwirksam bleiben und muss demzufolge ►

► nicht längere Zeit gegeben werden. Außerdem schwächt sich die Wirkung von Erythromycin bei wiederholter Gabe merkbar ab [17]. Die Befürchtung, mit der Gabe von niedrig dosiertem Erythromycin die Resistenzbildung bei Bakterien zu begünstigen, scheint nachvollziehbar, ist aber durch Angaben in der Literatur nicht begründet [6]. Bislang wurde noch keine Resistenzbildung durch die niedrig dosierte und kurzfristige Gabe von Erythromycin dokumentiert.

Die gute Wirksamkeit von Erythromycin auf die Verbesserung der Magenentleerung wurde in placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien an intensivpflichtigen, beatmeten Patienten bestätigt [29,30]. Am Darm scheint die motilitätsfördernde Wirkung von Erythromycin gering zu sein [31]. Erythromycin hat keinen positiven Effekt auf den postoperativen Ileus [32,33]. Erythromycin bewirkt wie alle Makrolid-antibiotika eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG [33]. Arrhythmien treten nach intravenöser Erythromycingabe in der Regel erst ab einer Serumkonzentration von 30 mg/ml auf, die nach 100 mg-Dosierungen nicht erreicht werden ([34], weitere Details siehe [6]).

### **Metoclopramid**

Metoclopramid ist als prokinetische Substanz bereits länger als 35 Jahre im Einsatz. Metoclopramid ist ein Antagonist an Dopaminrezeptoren ( $D_2$ ), ein Partialrezeptor-Agonist am 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor und ein schwacher Antagonist an vagalen und zentralen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren [6]. Die Aktivierung der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren verstärkt die Freisetzung von Azetylcholin aus enterischen Motoneuronen. Diese Azetylcholinfreisetzung bewirkt den prokinetischen Effekt von Metoclopramid im Magen-Darm-Trakt [6,35].

Der motilitätsfördernde Effekt von Metoclopramid ist weitgehend auf den oberen Magen-Darm-Trakt beschränkt, indem es den unteren Ösophagus-sphinkter-Verschlussdruck erhöht, antrale Kontraktionen und die Motilität des Dünndarms stimuliert, die antropyloroduodenale Koordination verbessert, aber keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Kolonmotilität hat. Bei kritisch kranken Patienten beschleunigt Metoclopramid den gastrointestinalen Transit und verbessert die Toleranz enteraler Ernährung, hat aber keinen Effekt auf den Verlauf des postoperativen Ileus [36,37].

► Limitierend für die klinische Anwendung von Metoclopramid sind die Nebenwirkungen. Alle Prokinetika mit antagonisierender Wirkung an zentralen D<sub>2</sub>-Rezeptoren rufen extrapyramidal-motorische Reaktionen hervor. Diese Nebenwirkung ist in der Regel reversibel und tritt am häufigsten bei Kindern und jungen Erwachsenen und in höherer Dosierung auf. Metoclopramid kann in seltenen Fällen eine Galaktorrhoe induzieren sowie Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus und ein malignes neuroleptisches Syndrom hervorrufen (Mechanismus s. [6]).

### **Domperidon**

Domperidon entfaltet seine prokinetische Wirkung am Magen-Darm-Trakt ebenfalls durch Blockade peripherer Dopaminrezeptoren. Es verbessert die Peristaltik im Ösophagus und die Magenentleerung durch eine verbesserte Magenmotilität und antroduodenale Koordination der Bewegungsabläufe [38]. Ein wesentlicher Vorteil von Domperidon im Vergleich zu anderen Prokinetika ist die gute antiemetische Wirkung durch Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Area postrema und im Magen. Domperidon steht als orale Darreichungsform zur Verfügung, es wird schnell aus dem Dünndarm resorbiert und erreicht bereits 30 min nach oraler Einnahme seine maximale Plasmakonzentration. Die intravenöse Darreichungsform wurde aufgrund kardialer Nebenwirkungen durch QT-Intervallverlängerung bereits vor 20 Jahren vom Markt genommen. Die Hauptindikation von Domperidon liegt bei Intensivpatienten, die nicht intubiert sind, schlucken können oder eine Magensonde haben und an starker Übelkeit oder Erbrechen leiden. Außerdem ist die Substanz von Vorteil bei Patienten mit Morbus Parkinson und Dopamintherapie. Hier blockiert Domperidon die peripher vermittelte Hemmung der Magenmotilität durch Dopamin. Domperidon ruft keine nennenswerten extrapyramidalen Symptome hervor, da es die Blut-Hirn-Schranke nahezu nicht permeiert [6].

### **Neostigmin**

Neostigmin ist ein reversibler Acetylcholinesterase-Inhibitor, der vorübergehend die Acetylcholinkonzentration an den Darmmuskelzellen erhöht und somit die intestinalen Kontraktionen verstärkt. Intravenös verabreichtes Neostigmin hat eine schnelle Wirkung, aber auch eine kurze Eliminationshalbwertszeit von etwa 25 min [39]. Die klinische Wirksamkeit von Neostigmin als Monosubstanz zur Verbesserung der Magen-Darm-Motilität wird kontrovers beurteilt. Je nach Patientenkollektiv hat Neostigmin keine oder eine zufriedenstellende Wirkung. Es wirkt z.B. gut bei Patienten mit einer Pseudoobstruktion des Colons [40] und bei unkomplizierten postoperativen Ver-

läufen mit länger dauernder Darmatonie [41]. Eine schlechte Wirkung wurde bei Elektrolytbalance, postoperativer Analgesie mit Opioiden und Patienten mit Antiparkinsonmedikation beschrieben [41]. Das Versagen von Neostigmin bei Opioidtherapie ist gut erklärbar, da die hauptsächlich hemmende Wirkung von Opioiden auf die Magen-Darm-Motilität darin besteht, dass durch Opioide die Azetylcholinfreisetzung im enterischen Nervensystem vermindert wird [8]. Hieraus lässt sich die Begründung für eine kombinierte Therapie aus einer Substanz, die Azetylcholin freisetzt, z.B. Metoclopramid, und Neostigmin herleiten und verallgemeinern. Wird kein Azetylcholin im enterischen Nervensystem freigesetzt, bleibt Neostigmin wirkungslos. Neostigmin würde dann nur in anderen Organsystemen, z.B. im Bronchialsystem, den Azetylcholinabbau hemmen und auf diesem Wege bronchopulmonale Nebenwirkungen hervorrufen. Für die Dosierung der Kombination von Metoclopramid plus Neostigmin gibt es Erfahrungswerte und die wichtige, experimentell untermauerte Empfehlung [42], generell die Dosierung von Prokinetika nicht permanent zu steigern, da Prokinetika per se bei Überdosierung eine Hemmung der Darmmotilität bewirken können [6]. Da die Magen-Darm-Atonie in der Regel auf einem Überwiegen inhibitorischer enterischer Mechanismen beruht, deren Ausmaß aber letztendlich unbekannt ist, wird empfohlen, pro Tag nur einen pharmakologischen Stimulationsversuch zu unternehmen. Damit wird vermieden, dass bei „Nichtstimulierbarkeit“ des Darms aufgrund zu ausgeprägter endogener Inhibition, iatrogen diese Hemmung durch Überdosierung properistaltischer Pharmaka zusätzlich verstärkt und/oder prolongiert wird [6].

### **Naloxon**

Die Hemmung der Magen-Darm-Motilität durch Opioide beruht auf deren Bindung an und Aktivierung von enterischen Opioidrezeptoren, während die analgetische Wirkung hauptsächlich über μ-Opioidrezeptoren im Gehirn vermittelt wird. Demzufolge ist es sinnvoll, den Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon auf enteralem Wege an den Ort der Hemmung im Magen-Darm-Trakt zu bringen, um dort gezielt die inhibitorische Wirkung der Opioide am Plexus myentericus aufzuheben. Durch den extensiven First-pass-Metabolismus von Naloxon in der Leber ist die systemische Bioverfügbarkeit so gering, dass keine nennenswerten Mengen Naloxon in das Zentralnervensystem kommen und dort die analgetische Wirkung der Opioide antagonisieren. Allerdings ist die Menge, die enteral zur Antagonisierung der intestinalen Motilitätshemmung verabreicht werden muss, groß und empirisch ermittelt. In einer Studie an ►

Tab. 3: Vom Markt genommene Prokinetika

Substanz	Pharmakologische Wirkung	Grund der Rücknahme
Cisaprid	5-HT <sub>4</sub> -Rezeptoragonist, 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonist	Kardiotoxizität
Tegaserod	Partieller 5-HT <sub>4</sub> -Rezeptoragonist	Ischämische kardiale Nebenwirkungen
Itopride	Dopamine D <sub>2</sub> -Rezeptorantagonist Acetylcholinesterase-Inhibitor	Wirkungslosigkeit
Panthenol	unbekannt	Wirkungslosigkeit
Ceruletid	Stimulation von CCK <sub>1</sub> -Rezeptoren (= CCK <sub>A</sub> )	Kosten der Rezulassung

► chronisch Schmerzkranken unter Opioiddauertherapie ließ sich die Obstipation und der verbleibende Laxantienbedarf deutlich reduzieren, ohne dass die zentrale Opiatanalgesie abgeschwächt wurde [43]. Hierzu waren Naloxonmengen von 3 x 3 mg bis zu 3 x 12 mg pro Tag erforderlich. Seit wenigen Monaten steht Oxycodon in Kombination mit Naloxon (Targin) zur Verfügung. Ob diese orale Darreichungsform des Opiats plus Opiat-Antagonist einen Nutzen in der Intensivmedizin hat, wird sich in Zukunft zeigen.

### Methylnaltrexon

Methylnaltrexon ist ein quarternärer  $\mu$ -Rezeptor-Antagonist, der die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringt, allerdings auch eine geringe orale Bioverfügbarkeit hat. Die subkutane Injektion von Methylnaltrexon antagonisiert die opiatbedingte Motilitätshemmung im Magen-Darm-Trakt, ohne dass die Analgesie abgeschwächt wird [44]. Methylnaltrexon steht seit kurzem für die klinische Anwendung zur Verfügung, ist allerdings noch nicht für die intensivmedizinische Anwendung explizit zugelassen, sondern nur für die Verwendung in der Palliativmedizin [6].

### Bedeutung enteraler Ernährung und von Pre-, Pro- und Synbiotika für die Magen-Darm-Motilität

Obgleich allgemein die frühzeitige enterale Ernährung in der Intensivmedizin zur Prävention von Komplikationen und zur Verbesserung des Outcome empfohlen wird [45,46], gibt es bislang keine Hinweise dafür, dass spezielle enterale Ernährungsdiäten einen positiven Einfluss auf die gehemmte Magen-Darm-Motilität hätten [6]. Es gibt erste Hinweise, dass eine faserreiche enterale Kostformulierung die intestinale Passage über komplexe inhibitorische Feedbackmechanismen verlangsamt und eine Therapieoption der Passagebeschleunigung bei Diarrhoe darstellt [47,48].

Die Bedeutung von Pre-, Pro- und Synbiotika für die Funktion des Magen-Darm-Trakts rückt auch in der Intensivmedizin zunehmend in den Fokus des Interesses, wobei aber bis zum jetzigen Zeitpunkt

keinerlei Informationen über deren Wirkung auf die Magen-Darm-Motilität vorliegen [6].

### Prokinetika, die vom Markt genommen wurden bzw. werden oder deren Weiterentwicklung gestoppt wurde

Das Wissen über die Substanzen, die kürzlich aufgrund von Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden oder deren Entwicklung gestoppt wurde (Tab. 3), hat das Verständnis der Wirkweise und insbesondere der generellen Limitation der klinischen Anwendung von properistaltisch wirksamen Pharma-ka erweitert:

- **Cisaprid** (Propulsin) wurde im Jahre 2000 aufgrund von tödlich verlaufenen Herzrhythmusstörungen vom Markt genommen. Als 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist rief es durch Verlängerung des QT-Intervalls ventrikuläre Tachykardien und Torsades de pointes hervor. Noch auf dem Markt befindliche Substanzen, wie Erythromycin und Domperidon, rufen ebenfalls QT-Intervalverlängerungen hervor (Details s. [6]).
- **Tegaserod** (Zelmac), ein partieller 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist, war nur in wenigen Ländern, u.a. in der Schweiz, zugelassen, wurde aber aufgrund ischämisch bedingter kardialer Nebenwirkungen zurückgezogen. Außerdem bestand die Gefahr des Auftretens einer ischämischen Colitis nach Gabe von Tegaserod.
- **Itopride**, ein Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist und Acetylcholinesterase-Inhibitor, war bereits in Japan und einigen osteuropäischen Ländern auf dem Markt, wurde aber zurückgenommen, da es in der Indikation „funktionelle Dyspepsie“ nicht zufriedenstellend wirksam war. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Zulassung auf häufige Krankheitsbilder, wie funktionelle Dyspepsie, ausgerichtet ist und nicht auf die Indikation der Anwendung bei Intensivpatienten.
- **Panthenol** (Dexpanthenol, Bepanthen) wurde in der injizierbaren Darreichungsform im Verfahren der Rezulassung wegen Wirkungslosigkeit vom Markt genommen. Bis zu diesem Zeitpunkt war ►

- die kombinierte Verabreichung von Panthenol und Neostigmin häufig bei der Darmatonie chirurgischer Patienten angewandt worden.
- **Ceruletid** (Takus), eine sehr gut motilitätsfördernde Substanz, wird im Verlauf des Jahres 2009 vom Markt genommen werden, da die Kosten der Rezulassung sich angesichts des geringen Substanzerbrauchs nicht rechnen. Ceruletid wird mit 40 µg pro Applikation dosiert. Typisch für Ceruletid ist, dass es auch die Kontraktion von Sphinktern, z.B. des Pylorus, verstärkt und nahezu immer zu einem erhöhten gastralnen Residualvolumen führt. Die durch Ceruletid induzierten Kontraktionen des Darms können schmerhaft sein, weshalb diese Substanz nicht/kaum am wachen, nicht sedierten Patienten einsetzbar ist.

## Pharmakologische Therapie der gehemmten Magen-Darm-Motilität

Aufgrund der begrenzten Anzahl motilitätsfördernder Pharmaka und kontrollierter klinischer Studien empfiehlt sich, auf der Basis der vorhandenen Daten sowie pathophysiologischer und pharmakologischer Abwägungen das nachfolgend beschriebene Vorgehen [6]. Ohne Zweifel gibt es individuelle positive Erfahrungen von Therapeuten mit dem einen oder anderen Regime oder einer Kombination von Verfahren bzw. Pharmaka, die hier nicht erwähnt sind. Da diese therapeutischen Erfolge nicht auf breiter Basis reproduzierbar und möglicherweise zum Beispiel auf spezifische Besonderheiten der entsprechenden Patienten zurückzuführen sind, werden sie nicht allgemein empfohlen.

**Enterale Sonden.** In der Regel haben kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen eine nasogastrale Sonde. Es empfiehlt sich zu prüfen, ob der Patient bei einer eingeschränkten Magenentleerung von einer nasojejunalen, doppelläufigen Sonde mehr profitiert. Die Spitze derartiger sonden kommt jenseits des Treitz'schen Bandes zu liegen und ermöglicht auf diese Weise trotz Magenentleerungsstörung die enterale Ernährung des Patienten.

### 1. Frühzeitiger Einsatz von Basismaßnahmen

#### Laxantien

Verabreichung von Laxantien bei allen Patienten ab dem 2. Tag, spätestens ab dem 3. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation.

1. Wahl	Bisacodyl	10-20 mg	rektal als Supp.
2. Wahl	Bisacodyl	10-20 mg	oral/enteral
	Natriumpicosulfat	10-20 mg	oral/enteral

3. Wahl Magnesiumsalze 0,1 mg/kg KG oral/enteral

#### Einlauf, Klysmen

Die Anwendung von Einläufen und Klysmen kann täglich erfolgen. Die Wirkweise beruht auf der Ausslösung von enterischen neuronalen Reflexen, die die Defäkation begünstigen. Durch Änderung der Zusammensetzung der Irrigationsflüssigkeit und Zusatz von Laxantien ist bislang keine bessere Wirksamkeit nachgewiesen.

### 2. Zielgerichtete, spezifische Therapie

Steigt trotz Anwendung der Basismaßnahmen das gastrale Residualvolumen auf etwa 500 ml und mehr an oder hatte der Patient seit etwa 3-4 Tagen keinen Stuhlgang und/oder zeigt Symptome eines behinderten Vorwärstransports (z.B. geblähtes Abdomen), ist mit zielgerichteten, spezifischen Therapiemaßnahmen zu beginnen.

#### Gestörte Magenentleerung

1. Wahl	Erythromycin	3 x 100 mg/Tag	i.v. (max. 3 Tage)
2. Wahl	Metoclopramid	10 mg	i.v.
3. Wahl	Domperidon	30-40 mg	oral/enteral

#### Gestörte Magenentleerung und Darmatonie

1. Wahl	Erythromycin	3 x 100 mg/Tag	i.v.
dann 12-24 h später Kombination von			
	Metoclopramid	10-30 mg	i.v.
	+ Neostigmin	0,5-1,5 mg	i.v. in 250 ml NaCl 0,9% Infusions- dauer 1-2 h

#### Darmatonie ohne Magenentleerungsstörung

Kombination von			
Metoclopramid	10-30 mg	i.v.	
+ Neostigmin	0,5-1,5 mg	i.v. in 250 ml NaCl 0,9% Infusions- dauer 1-2 h	

### 3. Supportive Therapiemaßnahmen

Polyethylenglykol (PEG)			
Macrogol 3350	20-30 g/Tag	oral/in 250 ml Wasser gelöst	
Naloxon	3 x 3 mg/Tag	oral/in 50 ml Wasser gelöst	
	bis 3 x 12 mg/Tag	enteral	
Methylnaltrexon (Ret. Oxycodon plus ret. Naloxon	12 mg	s.c.	
	10 mg/5 mg	oral)	

#### Allgemeine Überlegungen zum Gebrauch properistaltischer Maßnahmen

1. Wenn möglich, Reduktion oder Verzicht auf Medikamente mit motilitätshemmender Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt, z.B. Opioide,

- ▶ Benzodiazepine,  $\alpha$ -adrenerge Agonisten (Clonidin), Katecholamine.
- 2. Zur Reduktion von Opoiden und/oder Benzodiazepinen (Midazolam) den Einsatz von Ketamin und/oder Propofol erwägen.
- 3. Frühzeitiger und konsequenter Einsatz von Basismaßnahmen, z.B. Laxantien, Einlauf, Klysma.
- 4. Eine pharmakologische Stimulation pro Tag.
- 5. Die Dosierung prokinetisch wirksamer Substanzen soll nicht über die angegebenen Mengen gesteigert werden, da bei Überdosierung die Gefahr der iatrogenen Motilitätshemmung droht.
- 6. Sind prokinetische Pharmaka bei wiederholter Anwendung, z.B. nach 3 Tagen, wirkungslos, einen Tag ohne pharmakologische Stimulation verstreichen lassen.
- 7. Supportive Therapieoptionen erwägen, z.B. Macrogol 3350 oral/enteral, Naloxon oral/enteral, Methylnaltrexon s.c. (Methylnaltrexon ist allerdings für die intensivmedizinische Indikation nicht zugelassen).
- 8. Konsequente Therapie einer Hyperglykämie (behindert Magenentleerung).
- 9. Ausgleich von Elektrolytunbalancen, z.B. Hypo- und Hyperkaliämie.
- 10. Ausgleich von endovasalem Volumenmangel (Gefahr der intestinalen Minderperfusion).

## Überlegungen zum Verzicht auf properistaltische Maßnahmen

Eine Kontraindikation für die Anwendung properistatisch wirksamer Pharmaka ist der Verdacht auf einen mechanischen Ileus.

Die Gabe eines wasserlöslichen Röntgenkontrastmittels (z.B. Gastrografin) über eine enterale Sonde ist ein bisweilen praktiziertes Verfahren zur Stimulation gastrointestinaler Motilität. Das Wirkprinzip beruht auf der osmotischen Aktivität des Röntgenkontrastmittels, die Wirksamkeit wird als gut eingestuft. Es wird aber nicht zur Anwendung dieser Methode geraten, da

- Röntgenkontrastmittel teuer sind,
- Röntgenkontrastmittel für diese Indikation nicht zugelassen sind,
- bei akzidenteller Aspiration sich das Kontrastmittel in der Lunge befindet, dort wahrscheinlich lange verweilt und Spätfolgen nicht absehbar sind,
- andere osmotisch wirksame Substanzen, z.B. Macrogol 3350, zur Verfügung stehen, preiswerter und zudem für diese Indikation zugelassen sind.

## Literatur

1. Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3044-3052.
2. Dive A, Moulart M, Jonard P, Jamart J, Mahieu P. Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients: a manometric study. *Crit Care Med* 1994;22:441-447.
3. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, Baxter MK, Whelpton R, Goldhill DR. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997;23:256-260.
4. Herbert MK, Holzer P, Roewer N. Problems of the gastrointestinal tract in anaesthesia, the perioperative period, and intensive care. Berlin: Springer; 1999.
5. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 1998;14:423-440.
6. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. Current status and future options. *Clin Nutr* 2008;27:25-41.
7. Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:647-660.
8. Wood JD, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II6-II16.
9. Schemann M, Reiche D, Neunlist M. Properties and functional aspects of the enteric nervous system. In: Herbert MK, Holzer P, Roewer N (eds.). *Problems of the gastrointestinal tract in anaesthesia, the perioperative period and intensive care*. Berlin: Springer; 1999:3-11.
10. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:6-17.
11. Tomomasa T, Morikawa A, Sandler RH, Mansy HA, Koneko H, Masahiko T, et al. Gastrointestinal sounds and migrating motor complex in fasted humans. *Am J Gastroenterol* 1999;94:374-381.
12. Lee JL, Park H, Kamm MA, Talbot IC. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1292-1298.
13. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R, et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981;80:1497-1500.
14. Green JT, McKirdy HC, Rhodes J, Thomas GA, Evans BK. Intra-luminal nicotine reduces smooth muscle tone and contractile activity in the distal large bowel. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1299-1304.
15. Fruhwald S, Scheidl S, Toller W, Petnehazy T, Holzer P, Metzler H, et al. Low potential of dobutamine and dopexamine to block intestinal peristalsis as compared with other catecholamines. *Crit Care Med* 2000;28:2893-2897.
16. Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the Guinea pig ileum in vitro. *Anesthesiology* 2002;97:1491-1499.
17. Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:643-653.
18. Holgate AM, Read NW. Relationship between small bowel transit time and absorption of a solid meal. Influence of metoclopramide, magnesium sulfate, and lactulose. *Dig Dis Sci* 1983;28:812-819.
19. Vu MK, Nouwens MA, Biemond I, Lamers CB, Masclee AA. The osmotic laxative magnesium sulphate activates the ileal brake. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:587-595.
20. Izzo AA, Gaginella TS, Capasso F. The osmotic and intrinsic mechanisms of the pharmacological laxative action of oral high doses of magnesium sulphate. Importance of the release of digestive polypeptides and nitric oxide. *Magnes Res* 1996;9:133-138.
21. Geboes KP, Maes B, Luyopaerts A, Evenepoel P, Rutgeerts P, Ghoos Y, et al. Magnesium chloride slows gastric emptying, but does not affect digestive functions. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1571-1577.

- **22. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G.** Motilin receptors of the rabbit colon. *Peptides* 1991;12:89-94.
- 23. Peeters TL.** Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993;105:1886-1899.
- 24. Coulie B, Tack J, Peeters T, Janssens J.** Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998;43:395-400.
- 25. Chaussade S, Michopoulos S, Sogni P, Guerre J, Couturier D.** Motilin agonist erythromycin increases human lower esophageal sphincter pressure by stimulation of cholinergic nerves. *Dig Dis Sci* 1994;39:381-384.
- 26. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G.** Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999;60:422-427.
- 27. Richards RD, Davenport K, McCallum RW.** The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203-207.
- 28. Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, Finnis ME, Butler RN, Cmielewski P, et al.** Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill. *Intensive Care Med* 2005;31:949-954.
- 29. Dive A, Miesse C, Galanti L, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, et al.** Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995;23:1356-1362.
- 30. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, Buist MD, De Nichilo DJ.** Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 2000;28:2334-2347.
- 31. Jameson JS, Rogers J, Misiewicz JJ, Raimundo AH, Henry MM.** Oral or intravenous erythromycin has no effect on human distal colonic motility. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:589-595.
- 32. Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, Gaddis M, Pemberton B, Smith O.** Effect of intravenous erythromycin on postoperative ileus. *Am J Gastroenterol* 1993;88:208-211.
- 33. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N, et al.** Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218-225.
- 34. Katapadi K, Kostandy G, Katapadi M, Hussain KM, Schifter D.** A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia-torsade de pointes. A case report. *Angiology* 1997;48:821-826.
- 35. Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA.** Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995;47:631-651.
- 36. MacLaren R, Kuhl DA, Gervasio JM, Brown RO, Dickerson RN, Livingston TN, et al.** Sequential single doses of cisapride, erythromycin, and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Crit Care Med* 2000;28:438-444.
- 37. Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL.** Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2000;28:1408-1411.
- 38. Ahmad N, Keith-Ferris J, Gooden E, Abell T.** Making a case for domperidone in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:571-576.
- 39. Calvey TN, Wareing M, Williams NE, Chan K.** Pharmacokinetics and pharmacological effects of neostigmine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:149-155.
- 40. Trevisani GT, Hyman NH, Church JM.** Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000;43:599-603.

- 41. Mehta R, John A, Nair P, Raj VV, Mustafa CP, Suvarna D, et al. Factors predicting successful outcome following neostigmine therapy in acute colonic pseudo-obstruction: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:459-461.
- 42. Fröhwald S, Herk E, Hammer HF, Holzer P, Metzler H. Differential reversal of drug-induced small bowel paralysis by cerulein and neostigmine. *Intensive Care Med* 2004;30:1414-1420.
- 43. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000;84:105-109.
- 44. Yuan CS, Israel RJ. Methyl naltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:541-552.
- 45. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jollet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-223.
- 46. Lipman TO. Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:167-182.
- 47. Spapen H, Diltz M, Van Malderen C, Opdenacker G, Suys E, Huyghens L. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr* 2001;20:301-305.
- 48. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2004;23:1344-1352.

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG  
CME  
CONTINUING MEDICAL EDUCATION  
\*\*\*

## ANTWORTEN CME

5 | 09

HEFT 5/2009

Frage 1: b	Frage 6: a
Frage 2: c	Frage 7: e
Frage 3: e	Frage 8: a
Frage 4: d	Frage 9: b
Frage 5: d	Frage 10: b

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Michael K. Herbert  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg  
Oberdürrbacher Straße 6  
97080 Würzburg  
Deutschland  
Tel.: 0931 20130070  
Fax: 0931 20130073  
E-Mail: herbert\_m@klinik.uni-wuerzburg.de



## Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden PIN-Nummer buchen: **100964**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

**Einsendeschluss auf 12 Monate verlängert:**

**01.10.2010**

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich, Tel.: 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

**www.my-bda.com**

## MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 10/2009)

**1. Welche Aussage trifft nicht zu?**

**Inhibitorische Motoneurone im Plexus myentericus enthalten folgende Transmitter**

- a) Dynorphin
- b) Substance P
- c) CGRP
- d) NO
- e) VIP.

**2. Welche Aussage trifft nicht zu?**

**Interstitial Cells of Cajal - ICCs**

- a) sind Schrittmacherzellen
- b) sind Bindegewebsszellen
- c) sind neuronale Zellen
- d) haben gap junctions zu glatten Muskelzellen
- e) kommen in Sphinkteren vor.

**3. Welche Aussage trifft zu?**

**Die Funktion des unteren Ösophagussphinkters kann verbessert werden durch**

- a) Erythromycin
- b) Sildenafil
- c) Cholecystokinin
- d) NO
- e) Dopamin.

**4. Welche Aussage trifft zu?**

- a) Ein gastraler Rückfluss über die Magensonde von 500 ml in 24 Stunden ist noch als physiologisch anzusehen
- b) Eine Störung der Dünndarmmotilität ist stets an abnormen abdominalen Auskultationsgeräuschen erkennbar
- c) Auskultierbare Darmgeräusche sind ein Nachweis geordneter Darmperistaltik
- d) Das Ausbleiben von Stuhlgang über einen Zeitraum von 3 Tagen ist stets als pathologisch einzustufen
- e) Im Colon gibt es keine Peristaltik, sondern Massenbewegungen.

**5. Welche Aussage trifft zu?**

- a) Hyperosmolare Laxantien sind zur Behandlung der Darmatonia wirkungslos
- b) Laxantien sollen zurückhaltend eingesetzt werden, da sie nur unzureichend wirken
- c) Polyethylenglykol fördert die Darmentleerung, indem es endoluminale Flüssigkeit bindet
- d) Klysmen sollten nicht mehr eingesetzt werden, da ihre Wirksamkeit nicht bewiesen ist
- e) Bisacodyl zeigt die beste Wirkung als Suppositorium.

**6. Welche Aussage trifft zu?**

**Interdigestive Motilität**

- a) ist eine abortive Form der postprandialen Motilität
- b) sind rasch wandernde Wellen
- c) kann in postprandiale Motilität umschlagen
- d) führt zu vermehrtem Bakterienwachstum
- e) ist auf das Colon beschränkt.

**7. Welche Aussage trifft nicht zu?**

**Ursache der gestörten Magen-Darm-Motilität beim Intensivpatienten kann sein**

- a) Stress
- b) Naloxon
- c) Diabetes mellitus
- d) Apoplex
- e) Noradrenalin.

**8. Welche Aussage trifft nicht zu?**

**Standarddosierungen von motilitätsfördernden Pharmaka sind**

- a) 3 x 100 mg Erythromycin
- b) 3 x 5 mg Neostigmin
- c) 10-30 mg Metoclopramid
- d) 30-40 mg Domperidon
- e) 20-30 g/Tag Polyethylenglykol.

**9. Welche Aussage trifft nicht zu?**

**Erythromycin**

- a) ist ein Antibiotikum
- b) gehört zur Substanzgruppe der Motilide
- c) bindet an Motilinrezeptoren
- d) verbessert die Magenentleerung
- e) stimuliert CCK-Rezeptoren.

**10. Welche Aussage trifft zu?**

- a) Mit dem Einsatz von Laxantien oder Klysmen soll man zurückhaltend sein
- b) Magnesiumsalze können ad libidum dosiert werden, da sie keine iatrogene Motilitätshemmung hervorrufen
- c) Die rektale Gabe von Laxantien, z.B. Bisacodyl, kann von Vorteil sein
- d) Sind Laxantien bislang wirkungslos, soll man sie dreimal täglich anwenden
- e) Laxantien dürfen nicht mit anderen properistaltischen Pharmaka kombiniert werden.