

Gastrointestinale Motilitätsstörungen bei kritisch Kranken

Zusammenfassung

Kritisch kranke Patienten leiden häufig unter einer gastrointestinale Dysfunktion als Folge der Primärerkrankung, eines operativen Eingriffs oder als Komplikation der intensivmedizinischen Therapie. Die klinische Manifestation von Störungen der Magen-Darm-Funktion führt zu signifikant erhöhter Morbidität, einem verlängerten stationären Aufenthalt und höheren Kosten. Bei kritisch Kranken können sich anhaltende gastrointestinale Dysfunktionen zum „Motor eines Multiorganversagens“ entwickeln. Die Diagnostik von Motilitätsstörungen gestaltet sich häufig schwierig, da die Ursachen multifaktoriell und die zugrunde liegenden Mechanismen bislang nur teilweise verstanden sind. Aufgrund der komplexen intestinalen Regulationsmechanismen gibt es bislang nur wenige effektive medikamentöse Therapieansätze, und das „magic bullet“ zur Adjustierung der gastrointestinale Homöostase konnte noch nicht gefunden werden. Präventive Maßnahmen wie der frühe enterale Kostaufbau, Ausgleich von Elektrolytstörungen, Aufrechterhaltung einer Normoglykämie oder die Herstellung stabiler Kreislaufverhältnisse und medikamentöse Ansätze zur Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität helfen die Inzidenz von gastrointestinale Funktionsstörungen zu reduzieren und konsekutiv die negativen Auswirkungen zu mildern.

Intensivmedizin

Intensive Care Medicine

Gastrointestinal disorders in critically ill patients

M. Eikam¹ · T. Steinke² · S. Moritz² · M. Bucher² · C. Raspé²

Summary

Critically ill and postoperative patients often suffer from intestinal motility disorders. Motility disorders could be evoked by preexisting diseases or the surgery itself. It is a common complication in intensive care units.

The clinical manifestation of a postoperative ileus results in a higher morbidity and mortality, a prolonged hospital stay and higher costs. In critically ill patients persistent disturbances could become a „motor of multiorgan failure“. The diagnosis of motility disorders is difficult because etiological factors are multifactorial and their mechanisms are only partly understood. Because of the complex control mechanisms only few effective prokinetic therapeutic strategies are available. Various pharmacologic strategies have been developed to solve intestinal motility disorders. The magic bullet has not been found yet. Preemptive arrangements like early enteral feeding, balancing fluids and electrolytes, stabilizing normoglycemia and blood circulation should help to reduce the incidence of intestinal disturbances.

Einleitung

Kritisch kranke Patienten leiden häufig unter einer gastrointestinale Dysfunktion als Folge der Primärerkrankung, eines operativen Eingriffs oder als Komplikation der intensivmedizinischen Therapie. Dabei dominieren Störungen der Magen-Darm-Motilität sowie der sekretorischen und resorptiven Prozesse.

¹ Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Van Aken)

² Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) (Direktor: Prof. Dr. M. Bucher)

Schlüsselwörter

Gastrointestinale Motilität – Darmparalyse – Kritisch Kranke – Prokinetische Therapie – Enterale Ernährung

Keywords

Gastrointestinal Motility – Gastroparesis – Critically Ill – Prokinetic Therapy – Enteral Nutrition

Pathophysiologisch ursächlich sind zu meist eine Beeinträchtigung der muskulären Funktion des Gastrointestinaltraktes, eine Dysregulation des enterischen und autonomen Nervensystems sowie eine Störung der Darmwandintegrität.

Klinisch imponieren überwiegend die Gastroparese, die Ileussymptomatik einschließlich postoperativer Motilitätsstörungen und Diarrhoea mit allen resultierenden Folgen bis hin zu extraintestinalen Komplikationen und einem enormen Patientendyskomfort. So führt die klinische Manifestation des paralytischen Ileus zu erhöhter Morbidität, einem verlängerten stationären Aufenthalt und erheblichen Kosten [1]. Nach Schätzungen aus den USA belaufen sich die volkswirtschaftlichen Mehrkosten, hervorgerufen durch den postoperativen Ileus, auf 0,75 bis 1 Milliarde Dollar [2]. Bei kritisch Kranken können anhaltende Beeinträchtigungen der gastrointestinalen Motilität zum „Motor des Multiorganversagens“ werden [3].

Die Diagnose von Motilitätsstörungen gestaltet sich oftmals schwierig, da die Ursachen multifaktoriell sind und die Pathophysiologie bisher nur teilweise verstanden wird. Aufgrund der komplexen intestinalen Regulationsmechanismen gibt es aktuell nur wenige effektive medikamentöse Therapieansätze. Obwohl vielfältige Strategien zur Therapie von Motilitätsstörungen entwickelt wurden, konnte das „magic bullet“ noch nicht gefunden werden. Ein Goldstandard existiert bislang nicht. Präventive Maßnahmen wie früher enteraler Kostaufbau, Therapie von Elektrolytstörungen, Normoglykämie, die Herstellung stabiler Kreislaufverhältnisse und medikamentöse Ansätze zur Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität helfen die Inzidenz von gastrointestinalen Funktionsstörungen zu reduzieren und die negativen Auswirkungen zu mildern.

Ziel dieses Artikels soll eine Zusammenfassung der pathophysiologischen Grundlagen und der Behandlungsansätze in der Therapie von gastrointestinalen Motilitätsstörungen sein.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen

Physiologische Grundlagen

Der Magen-Darm-Trakt dient der Aufbereitung und Speicherung aufgenommener Nahrung, der Resorption von Substanzen aus der Nahrung sowie der Ausscheidung unverdaulicher Nahrungsbestandteile. Um seinen vielfältigen Aufgaben gerecht zu werden, ist der Gastrointestinaltrakt sowohl funktionell durch Sphinkteren als auch anatomisch in verschiedene Abschnitte unterteilt. Eine geordnete Passage aufgenommener Nahrung durch den Verdauungstrakt ist nur dann möglich, wenn die Transportvorgänge des Gastrointestinaltraktes in den einzelnen Abschnitten koordiniert ablaufen können.

Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen, physiologischen Passage- und Entleerungszeiten der einzelnen Organe des Magen-Darm-Traktes wider.

Die gastrointestinale Motilität wird durch verschiedenste Kontrollsysteme, wie das darmeigene enterische Nervensystem, das zentrale, autonome Nervensystem sowie durch humorale und parakrine Substanzen geregelt. Die „Interstitial Cells of Cajal“ (ICC) und die von ihr innervierte glatte Muskulatur haben eine Schrittmacherfunktion in der Magenmotorik [4,5].

Die Neurone des darmeigenen Nervensystems dehnen sich vom Ösophagus bis zum Analspinkter aus und sind in Form von zwei unterschiedlichen Plexus organisiert. Sie steuern den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt, den mukosalen Blutfluss sowie immunologische Mechanismen [6-8]. Die Funktion des darmeigenen, enterischen Nervensystems mit seinen stimulierenden und inhibierenden Anteilen und seiner Fähigkeit, verschiedenste Bewegungsmuster zu generieren, ist unabhängig vom zentralen Nervensystem. Dem autonomen, extrinsischen Nervensystem (Para-/Sympathikus) kommt hierbei lediglich eine modulierende Funktion zu [9].

Die Autonomie des enterischen Nervensystems wird durch lokale motorische Ein-

heiten gewährleistet, die aus sensorischen, inhibitorischen und exzitatorischen Motoneuronen bestehen. Histochemisch lassen sich anhand ihres jeweiligen Transmitters drei Klassen von Neuronen identifizieren.

- Cholinerge Neurone (exzitatorisch)
- Adrenerge Neurone (inhibitorisch)
- Nicht adrenerge, nicht cholinerge Neurone (NANC) (beide Funktionen/ nicht abschließend geklärt).

Die primären Transmitter der exzitatorischen Motoneurone sind Acetylcholin und Substanz P, wohingegen ATP, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und NO als Transmitter der inhibitorischen Motoneurone fungieren (Tab. 1) [7]. Die Inhibition der intestinalen Muskelkontraktion ist die führende Aufgabe des enterischen Nervensystems. Vor diesem Hintergrund wird klar, wie wichtig die Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen für eine normale intestinale Motorik ist. Neuronale Imbalance kann zu Hypermotilität oder Paralyse führen [10].

Tabelle 1

Transmitter und Mediatoren in exzitatorischen und inhibitorischen Motoneuronen des enterischen Nervensystems.

Exzitatorische Motoneurone	Acetylcholin Substanz P Serotonin Calbindin Calretinin Ghrelin
Inhibitorische Motoneurone	Dynorphin ATP VIP CGRP Adenosin Galanin NO Neurofilamentproteine

Grundsätzlich lassen sich im Gastrointestinaltrakt zwei Motilitätsmuster unterscheiden.

Hierbei handelt es sich um den „interdigestive motility pattern“ und den „digestive motility pattern“.

Tabelle 2

Phasen des „interdigestive motility complex“.

Phase I	Ruhephase (45-60 min)
Phase II	Unkontrollierte Kontraktionen (30-45 min)
Phase III	Geregelter propulsive peristaltische Aktivität, die im Magenantrum beginnt und sich Richtung distales Ileum ausbreitet (15 min)

Interdigestive motility complex

Der „interdigestive motility complex“ (IMC) startet einige Stunden nach Beendigung einer Mahlzeit und breitet sich vom Magenantrum in Richtung des distalen Ileums aus. Der IMC besteht aus drei verschiedenen Motilitätsmustern, die sich ungefähr alle zwei Stunden wiederholen (Tab. 2).

Die erste Phase des IMC dient der Aufnahme von Flüssigkeit und Nährstoffen aus der aufgenommenen Nahrung über die Darmmukosa. Die genaue Funktion der zweiten IMC-Phase ist noch nicht abschließend geklärt. Es deutet jedoch einiges darauf hin, dass ihr eine gewisse Umwälzfunktion zukommt, welche die Nährstoffausschöpfung erhöhen soll. Die dritte Phase beinhaltet lediglich den gerichteten Transport von oral nach aboral.

Der IMC wird vom darmegigenen Nervensystem gestartet, die Rhythmuskeit der Phase III wird durch die „Intestinal Cells of Cajal“ reguliert. Die beiden wichtigsten regulierenden Transmitter sind Motilin und Somatostatin. Motilin wirkt motilitätsfördernd in der antroduodenalen Region, Somatostatin im Duodenum [11]. Ein funktionierender IMC ist von größter Bedeutung für einen geregelten anterograden Transport des Nahrungsbreies und sichert die Resorptionsvorgänge im Dünndarm.

Digestive motility pattern

Die Aufnahme von Nahrung führt zu einer Unterbrechung des IMC und zum Beginn eines neuen gastrointestinalen Bewegungsmusters. Dieser sogenannte „digestive motility pattern“ beinhaltet folgende Motilitätsphasen:

- Akkommodation
- Stationäre Motilität (segmentale Kontraktionen und Pendelbewegungen)
- Propulsive Peristaltik.

Zu Beginn einer Mahlzeit entspannt sich der Magenfundus. Bei der Akkommodation handelt es sich um einen NO-vermittelten Mechanismus, wodurch Platz für den aufgenommenen Nahrungsbrei geschaffen und den gastralen Enzymen die Möglichkeit gegeben wird, ihre Verdauungsvorgänge zu starten [7]. Im Anschluss entleeren tonische Kontraktionen den Magenfundus und befördern den Nahrungsbrei via Korpus in das Magenantrum. Dort wird die Nahrung durch koordinierte Kontraktionen des Magenantrums zerkleinert. In rhythmischen Abständen kommt es zu einer Entspannung des Pylorus, so dass Flüssigkeiten und Nahrungsbestandteile von einer Größe bis zu 1-2 mm in das Duodenum gelangen können. Die Dauer des „digestive motility pattern“ ist abhängig von der mit der Mahlzeit aufgenommenen Kalorienzahl. Je höher diese ist, desto länger wird dieses Motilitätsmuster fortgeführt, um eine optimale Ausnutzung der aufgenommenen Nährstoffe zu gewährleisten [12]. So konnten Ouyang et al. zeigen, dass Nahrung mit einem Brennwert von 200 kcal pro Stunde vom Dünndarm verarbeitet werden kann [13]. Die Dünndarmabschnitte, die nicht mehr mit Nahrungsbrei in Berührung sind, scheinen den „interdigestive motility complex“ zu induzieren [14].

Risikofaktoren für die Entstehung gastrointestinaler Motilitätsstörungen

Die Ursachen für die Entstehung von Störungen der gastrointestinalen Motilität sind multifaktoriell (Tab. 3).

Im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung erhalten die Patienten eine große Anzahl von Medikamenten, die die gastrointestinale Motilität wesentlich beeinflussen können.

Tabelle 3

Gastrointestinale Motilität: Einflussfaktoren.

permanente Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Niereninsuffizienz • Dyspepsie • Post-Vagotomie-Syndrom • Systemische Sklerodermie • Dermatomyositis • Myopathien • Hypothyreose
passagere Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Opioide • β-Blocker • α_2-Rezeptor-Agonisten • Hyperglykämie • metabolische und respiratorische Azidose • Stress • Schmerz • Schädel-Hirn-Trauma • Sepsis • Verbrennungen • Operationen • Pankreatitis • Peritonitis

Nahezu alle Substanzen, die zur Analgesierung bei kritisch kranken Patienten zum Einsatz kommen, stehen unter dem Verdacht, die gastrointestinale Motilität negativ zu beeinflussen. Der inhibitorische Effekt der Opioide auf die intestinale Motilität sowie deren obstipierender Effekt bei Diarröhö wird nach wie vor unterschätzt [15]. So konnte Yuan et al. tierexperimentell nachweisen, dass bereits 1/4 der analgetischen Opiododosis zu einer Magen-Darm-Atonie führt und ein 1/20 der Dosis Durchfälle effektiv bekämpfen kann [15]. Diese Effekte lassen sich gemäß einer Studie von Tavani et al. für diverse Opioide nachweisen [16]. Der obstipierende Effekt steht in einer engen Dosis-Wirkungsbeziehung [16]. Morphin und seine Derivate scheinen einen inhibierenden Effekt auf den regelgerechten Ablauf des IMC zu haben. So konnte in einer Studie an gesunden Freiwilligen gezeigt werden, dass sich die Dauer der IMC durch die Gabe eines Opioids verkürzte und nicht mehr über den gesamten Magen-Darm-Trakt ausbreitete [17-18]. Untersuchungen am Beispiel von Hydromorphon konnten außerdem zeigen, dass eine kontinuierliche postoperative Opiodapplikation

zu einer höheren Inzidenz des postoperativen Ileus führte als ohne Opioidtherapie und die Krankenhausverweildauer signifikant verlängerte [19].

Neben den analgetischen Pharmaka kommen sedierende Substanzen wie Benzodiazepine und Hypnotika zum Einsatz. Propofol führt zu einer Reduktion der Kolonmotilität [20]. Lee et al. zeigten, dass die Applikation von Propofol die spontane rhythmische kontraktile Aktivität des Gastrointestinaltraktes sowie die Acetylcholin-vermittelten Kontraktionen der glatten Muskelzellen des Magens und des Kolons verringert [21]. Die Wirkung der Benzodiazepine auf die Magen-Darm-Motorik wird kontrovers diskutiert. So zeigten Untersuchungen sowohl Steigerungen der Magenperistaltik als auch eine Hemmung der Dünndarmperistaltik durch Benzodiazepine [22,23]. Im Rahmen von Analgesierungskonzepten kommen häufig auch α_2 -Rezeptoragonisten wie Clonidin als Cotherapeutika zum Einsatz, da diese bei guter hämodynamischer Stabilität sedierend wirken und den Opioidverbrauch verringern. Sie hemmen jedoch sekretorische Prozesse im Gastrointestinaltrakt und wirken inhibitorisch auf die Magen-Darm-Motorik [24]. Die hemmende Wirkung der beiden α_2 -Mimetika Clonidin und Dexmedetomidin auf die Darmmotorik ist tierexperimentell gut belegt. Hierbei entfaltet Dexmedetomidin einen stärkeren motilitätshemmenden Effekt als Clonidin, vergleichbar mit den obstipierenden Effekten von hochpotenten Opioiden [26,40].

Auch haben vorbestehende Komorbiditäten und das Alter der Patienten Einfluss auf die Entstehung gastrointestinaler Motilitätsstörungen [25,26].

Tabelle 4

Physiologische und postoperative Passage- und Entleerungszeiten im Magen-Darm-Trakt; Entleerung nach Nahrungsaufnahme; **d**: Tage; **h**: Stunden; **s**: Sekunden [29].

Motorik	physiologisch	postoperativ
Ösophagus	10 s	uneinheitlich
Magen	1 - 3 h	24 - 48 h
Dünndarm	7 - 9 h	24 - 48 h
Dickdarm	25 - 30 h	3 - 5 d

- So ist eine Gastroparese ein häufig auftretendes Problem bei Patienten mit diabetischer Stoffwechselleid; bis zu 75% dieser Patienten zeigen Störungen der Magen-Darm-Motorik [27].
- Auch Erkrankungen wie ein Ulkus ventriculi, eine rezidivierende Cholezystolithiasis oder die „nicht-okklusive mesenteriale Ischämie“ (NOMI) scheinen für Motilitätsstörungen zu prädestinieren.
- Eine verzögerte Magenentleerung tritt bei 50-70% der invasiv beatmeten Patienten auf, wobei Patienten nach Verbrennungen oder Schädel-Hirn-Trauma mit erhöhtem intrakraniellem Druck sowie septische und polytraumatisierte Patienten besonders häufig betroffen sind [29,30].
- Weitere Risikofaktoren sind große abdominalchirurgische Eingriffe (Oberbaucheingriffe > Unterbaucheingriffe), Peritonitis, Pankreatitis, intraabdominelle Hypertension, SIRS und Sepsis sowie lang anhaltendes präoperatives Fasten und Elektrolytstörungen.

Toumadre et al. berichteten von Störungen in der Dünndarmmotilität bei 100% der Patienten nach elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen [28]. Bei regelhaft auftretender passagerer postoperativer Magen-Darm-Atonie normalisieren sich die Funktionen der einzelnen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes in der Folge nicht koordiniert. Die Passagezeiten der einzelnen Darmabschnitte differieren vorübergehend von den physiologischen Passagezeiten (Tab. 4).

Motilitätsstörungen – ein heterogenes Erkrankungsbild

Das Auftreten von Motilitätsstörungen, die nur Teile oder den kompletten Gastrointestinaltrakt betreffen können, wird bei Intensivpatienten in der Literatur mit einer Häufigkeit von bis zu 80% angegeben.

Typische Störungen der physiologischen Motilitätsmuster sind am Ösophagus eine Reduktion der Frequenz und Amplitude der propulsiven Kontraktionen. Der Druck im unteren Ösophagussphinkter nimmt ab oder verschwindet gänzlich. Hieraus resultieren Reflux mit Entzündungen der Speiseröhre und Regurgitationen mit möglichen Mikroaspirationen.

Am Magen kommt es zu einer verzögerten Relaxation des Fundus. Dieser kann seiner zentralen Koordinations- und Speicherfunktion nicht mehr gerecht werden, woraus relativ zu hohe Magenvolumina resultieren, die eine Magendistension, Reflux, Übelkeit und Erbrechen verursachen können.

Im Dünndarm kann die Kontraktionsgeschwindigkeit, bis zur Stase des Nahrungsbreis abnemen und eine erhöhte retrograde Aktivität entstehen. Eine Desorganisation am Kolon führt zur verzögerten Defäkation und Obstipation [28].

Der Übergang von passageren Motilitätsstörungen zum klinischen Symptomkomplex eines manifesten Ileus ist in der Praxis fließend [31-33]. Grundsätzlich muss bei gastrointestinalen Motilitätsstörungen aber aufgrund konträrer Therapieansätze zwischen mechanischen und funktionellen Ursachen unterschieden werden.

Beim mechanischen Ileus handelt es sich um eine Verlegung oder Kompression des Darmlumens.

Liegt eine Behinderung der Darmpassage vor, ohne dass ein mechanisches Hindernis vorhanden ist, so spricht man von einem funktionellen Ileus. Dabei ist in der Intensivmedizin der paralytische Ileus die häufigste Form, ohne dass andere Ursachen wie funktionelle, spastische Störungen z.B. im Rahmen einer akuten Porphyrie oder einer akuten Pseudoobstruktion des Kolons (Ogilvies-Syndrom) übersehen werden dürfen.

Monitoring und Diagnostik der gastrointestinale Motilität

Das Erkennen und Monitoring von gastrointestinale Motilitätsstörungen sind bei sehr variabler klinischer Symptomatik eine der größten Herausforderungen in der Intensivmedizin. Regelmäßige klinische Untersuchungen der oft nicht kommunikationsfähigen Patienten und die strukturierte Erfassung definierter Parameter (Stuhlfrequenz und -konsistenz, Flüssigkeitsbilanz, tatsächlich enteral zugeführte Kalorienmenge) mittels stationärer Protokolle können eine verdeckte Diagnose verhindern [34].

Die Feststellung, dass beim kritisch Kranken eine Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motorik vorliegt, beruht in der Praxis meist auf der Beobachtung von vermehrtem Reflux über die Ernährungssonde, fehlender Defäkation und Meteorismus [35]. Richtungsweisend sind weiterhin abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und das Ausbleiben der Auskultierbarkeit von Darmgeräuschen. Zusätzliche Informationen können die Beurteilung des gastralen Refluxes, Beobachtung der Stuhlkonsistenz sowie ein mikrobiologisches Erregerscreening bieten.

Eine weitergehende Quantifizierung der Magendarmmotilität mit objektivierenden Messverfahren ist derzeit nur unzureichend bzw. gar nicht möglich [36].

Die Bestimmung gastraler Residualvolumina als Surrogatparameter für die Detektion einer Gastroparese und intestinalen Transportstörungen wird auch genutzt, um den Erfolg enteraler Ernährungsmaßnahmen einzuschätzen. Bei kritisch kranken Patienten konnte eine Korrelation zwischen der Menge des Residualvolumens und der Magenentleerungsgeschwindigkeit gefunden werden, deren klinische Relevanz aber nach wie vor unklar ist und kontrovers diskutiert wird [37,38]. Die Höhe des gemessenen Residualvolumens ist auch abhängig von der Art der Erfassungsmethode, des Sondendurchmessers, der Sondenlage und Patientenposition. In Studien wurden vor allem zwei Meßmethoden angewandt: die 10-minütige passive Drai-

nage via Magensonde in ein unterhalb des Thoraxniveaus gelagertes Reservoir und die Aspiration mittels einer 50-ml-Spritze.

Ein Benefit von durch die Bestimmung des gastralen Residualvolumens abgeleiteten Maßnahmen (Ernährungspausen, Applikation von Prokinetika) bezüglich klinischer Ereignisse wie Aspiration, ventilatorassoziierter Pneumonien, Outcome oder Intensivaufenthalt konnte – vorrangig an internistischen Patientenkollektiven – bisher nicht nachgewiesen werden [39].

Trotzdem sind erhöhte gastrale Residualvolumina häufig ein Grund für die Unterbrechung der enteralen Ernährung aus Angst vor Aspiration oder gastrointestinaler Distension.

Eine Studie mit einem überwiegend chirurgischen Patientenkollektiv zeigte allerdings, dass die Menge des gastralen Residualvolumens signifikant mit einer höheren Rate an Aspirationen korrelierte [39].

So unterscheidet erstmals eine Leitlinie in ihren Empfehlungen zwischen internistischen Patienten und chirurgischen Patienten. Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) empfiehlt, dass bei internistischen Patienten mit invasiver Beatmung ohne abdominal-chirurgische Anamnese eine Messung des gastralen Residualvolumens nicht zum Einsatz kommen soll, während bei abdominal-chirurgischen Patienten eine regelmäßige (4-6 stündliche) Messung des gastralen Residualvolumens zur Steuerung der Applikationsmenge/-geschwindigkeit der gastralen Sondernährung erfolgen soll [34].

In der Literatur und in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien variiert die Obergrenze des noch tolerierbaren Refluxvolumens zwischen 50-500 ml/24 Stunden. Trotz fehlender klinischer Studien zu diesem Thema definieren die neuen DGEM-Leitlinien aufgrund von Erfahrungen pragmatisch, bei Patienten mit abdominal-chirurgischer Grunderkrankung eine Modifikation der Zufuhrrate bei einem Schwellenwert

von 200 ml gastralen Residualvolumens im Kontrollintervall zu erwägen [34]. Ein Beispiel für einen möglichen Algorithmus zeigt Abbildung 1.

In diesem Algorithmus „Enteraler Ernährungsaufbau via Magensonde anhand der Bestimmung des gastralen Residualvolumens“ wurde bei kontinuierlicher Applikation der Sondennahrung die Obergrenze im Kontrollintervall bei ca. 200 ml festgelegt, wobei schon bei deutlich höherem Refluxvolumen/24h mit einer enteralen Ernährung begonnen wird (Abb. 1).

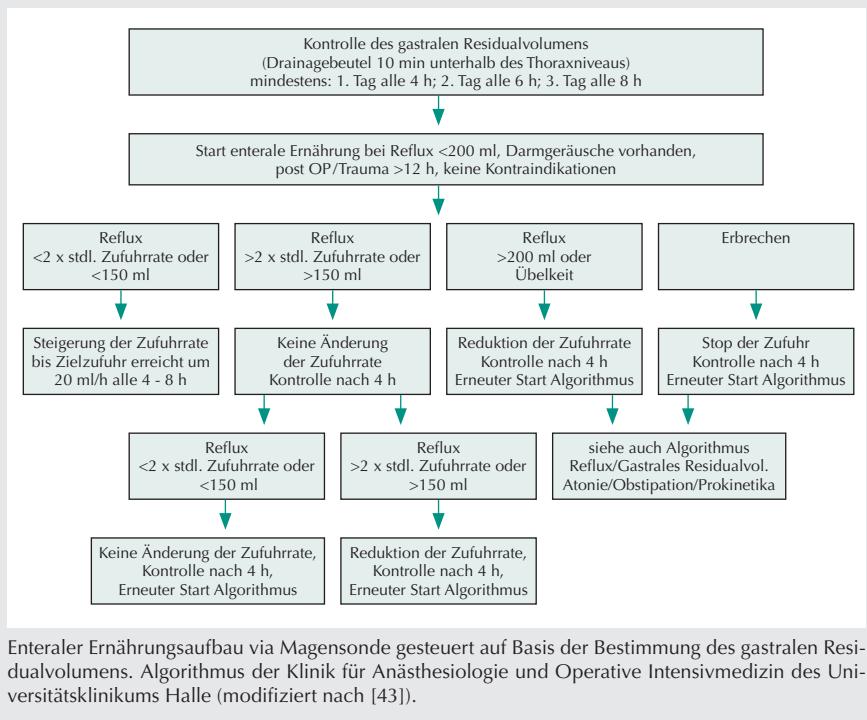
Ebenso oft ist die regelmäßige Evaluation der Darmgeräusche auf der Intensivstation mit mehr Fragen als Antworten vergesellschaftet [58]. Aktuell gibt es keine Einigkeit darüber, wie der Untersuchungsgang der Auskultation durchgeführt werden soll (Lokalisationen, Dauer, vorherige taktile Stimulation erlaubt?). In einem aktuellen Experten-Panel wird folgendes Vorgehen empfohlen:

Die Auskultation sollte mindestens für eine Minute in je zwei Quadranten des Abdomens durchgeführt werden. Dieses Vorgehen sollte innerhalb relativ kurzer Zeit (ca. 30-60 Minuten) wiederholt werden. Sind wiederholt keine Darmgeräusche hörbar, ist eine Stimulation des Abdomens durch Palpation durchzuführen [58]. Ein vollständiges Fehlen von Darmgeräuschen bei wiederholter Auskultation ist ein Indikator für eine Motilitätsstörung. Umgekehrt darf bei vorhandenen Darmgeräuschen nicht auf eine normale Motilität geschlossen werden [41,58].

Laborchemisches Monitoring

Es gibt eine ganze Reihe von laborchemischen Parametern, deren Änderungen durch gastrointestinale Motilitätsstörungen verursacht sein können. Keiner von ihnen ist außerordentlich spezifisch, jedoch sind sie Puzzleteile in der Diagnostik gastrointestinale Motilitätsstörungen. Elektrolytverschiebungen können Ausdruck massiver Volumenverschiebungen und Schädigungen der Darmwand sein und so auf eine Atonie hinweisen. Eine Erniedrigung des Gesamteiweißes kann durch ein stasebedingtes Darmwandö-

Abbildung 1



Enteraler Ernährungsaufbau via Magensonde gesteuert auf Basis der Bestimmung des gastralen Residualvolumens. Algorithmus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle (modifiziert nach [43]).

dem hervorgerufen sein. Eine Leukozytose kann Folge der durch die Atonie hervorgerufenen Schrankenstörung der Darmwand und einer damit verbundenen bakteriellen Translokation sein.

Blutzuckerkonzentrationen

Insbesondere bei notwendiger parenteraler Ernährung sollte ein laborchemisches Monitoring zur Überwachung der Ernährungstherapie und zur Vermeidung möglicher metabolischer Komplikationen als prädisponierende Faktoren für Motilitätsstörungen erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit erfordert hier das Monitoring der Blutzuckerkonzentrationen, denn im Rahmen von Hyperglykämien kommt es zu einer Beeinträchtigung der motorischen und sensorischen Funktionen des Gastrointestinaltraktes. Beim kritisch Kranken besteht eine direkte Korrelation zwischen Hyperglykämie und Ernährungsintoleranz [41,42].

Nach der Erkenntnis, dass bei kritisch Kranken unter intensivierter Insulintherapie Hypoglykämien sehr viel häufiger auftreten als unter konventioneller Insulintherapie und der vermutete Vor-

teil der intensivierten Insulintherapie im Hinblick auf Morbidität und Outcome sich nicht bestätigte, wurden die Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung z.B. bei Sepsispatienten in vielen Leitlinien geändert [42,124].

Bei der Blutzuckereinstellung durch Insulingabe soll ein Zielwert von 110 mg/dl nicht unterschritten werden [34]. Die Empfehlung beruht auf der NICE-SUGAR-Studie, bei der 3.054 Patienten mittels intensivierter Insulintherapie behandelt wurden, um Blutglukosezielwerte von 81-108 mg/dl zu erreichen. In der konventionell therapierten Vergleichsgruppe wurden Werte bis zu 180 mg/dl toleriert. Es zeigte in der intensiv therapierten Gruppe eine signifikant höhere 90-Tage-Letalität. Es gab dabei keinen Unterschied zwischen Patienten mit chirurgischer oder internistischer Grundkrankung [34,45].

Als oberer Grenzwert können in der Akutphase nach der S3-Leitlinie der DGEM in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE Blutzuckerkonzentrationen bis 140-200 mg/dl toleriert werden. [34,45]

Besondere Wachsamkeit ist bei Applikationspausen einer künstlichen Ernährung unter kontinuierlicher Insulintherapie geboten, die auch im Rahmen einer enteralen Ernährung via gastraler oder postpylorischer Sonden zu erheblichen Blutzuckerschwankungen mit der Gefahr von Hypoglykämien im Serum führen können [34,45].

Triglyceridkonzentrationen

Bei parenteraler Zufuhr von Fetten wird ein Monitoring der Serumtriglyceridkonzentrationen empfohlen, da extreme Hyperlipidämien zu einer akuten Pankreatitis führen und die Mikrozirkulation beeinträchtigen können [46,47]. Eine lineare Beziehung zwischen Triglyceridkonzentration und der Wahrscheinlichkeit der Induktion einer Pankreatitis besteht jedoch nicht. Laut DGEM-Leitlinie sind Serumtriglyceridkonzentrationen bis zu 400 mg/dl bei kritisch kranken Patienten tolerabel [34,45-47].

Laktatbestimmung im Serum

Laktat stammt aus dem Stoffwechsel von Pyruvat, das aus der Verstoffwechslung von Glukose und Aminosäuren entsteht. Eine Laktat- oder metabolische Azidose kann Ausdruck einer gestörten intestinalen Gewebeoxygenierung sein. Friedmann et al. konnten zeigen, dass erhöhte Serumlaktatkonzentrationen mit einer erhöhten Mortalität von kritisch Kranken einhergehen [48]. Eine Laktatazidose kann durch viele Ursachen hervorgerufen werden. Erhöhte Laktatspiegel können Folge einer abundanten Produktion oder eines verminderten Abbaus sein, werden aber auch während des Einsatzes extrakorporaler Organersatzverfahrens detektiert [49]. Dies schränkt die Wertigkeit des Serumlaktates als Monitoringparameter einer Darmischämie ein. Der Laktatwert bietet keine Möglichkeit zur Beurteilung regionaler Perfusionsverhältnisse und kann trotz lokaler Organischämien im Normbereich sein (Tab. 5). Die routinemäßige Bestimmung des Serumlaktatspiegels kann also nur als Alarmfunktion genutzt werden und gegebenenfalls als Startsignal für eine Reevalution und eventuelle weiterführende Diagnostik z.B. zum Ausschluss einer intestinalen Ischämie fungieren.

Tabelle 5

Ursachen einer Laktatazidose.

Typ A Ursache Hypoxie/ Hypoperfusion z.B.:

- Schock (z. B. kardiogener Schock, distributiver Schock bei Sepsis)
- Anämie
- Asthma
- CO-Intoxikation
- Hypoxie
- Epileptische Anfälle

Typ B – ohne Hypoxie als Ursache z.B.:

- Niereninsuffizienz
- Leberinsuffizienz
- Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose)
- Maligne Erkrankungen
- Medikamente, Toxine, Metaboliten (z.B. Metformin, antiretrovirale Medikamente)
- Stoffwechselstörungen (z.B. Pyruvat-Decarboxylase-Mangel)
- Propofol-Infusions-Syndrom
- Darmerkrankungen mit bakterieller Überwucherung

iFABP

iFABP ist ein Protein mit niedrigem Molekulargewicht, das exklusiv in der Dünndarmschleimhaut vorkommt und bei Zelltod freigesetzt wird. In Studien war die Bestimmung von iFABP geeignet, intestinale Ischämien anzuzeigen.

Die Bestimmung von Citrullin oder synonym auch iFABP (intestinal Fatty Acid Binding Protein) ist derzeit nicht ausreichend standardisiert und nicht als Routineverfahren geeignet. Citrullin wird in Enterozyten aus Glutamin gebildet und in der Niere zu Arginin abgebaut. Störungen der Nierenfunktion gehen mit einem reduzierten Abbau zu Arginin und damit höheren Citrullinspiegeln als normal einher. Normalwerte werden mit 20-50 µmol/l angegeben, Werte unter 20 µmol/l sind als pathologisch anzusehen [41,50]. Die Bestimmung von Citrullin erlaubt nur einen Rückschluss auf eine verminderte Bildung von Citrullin. Worauf diese verminderte Bildung zurückzuführen ist (Mangel an Glutamin, Verlust der Funktionsstörung der Enterozyten), ist nicht bekannt.

Intestinale pH-Metrie

Unter der Vorstellung, dass eine verminderte Gewebsperfusion sowie eine erhöhte CO₂-Produktion unter anaeroben Bedingungen zu einer Akkumulation von CO₂ führen, entwickelten Fiddian-Green et al. im Jahre 1982 mittels einer Spezialmagensonde ein System zur Messung des intramukosalen pH-Wertes im Magen oder Sigma. [51] Es erfolgt die simultane Messung des pCO₂ aus der tonometrischen Flüssigkeit und der arteriellen Bikarbonatkonzentration. Die Berechnung erfolgt entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung.

Fiddian-Green et al. konnten zeigen, dass der intestinale pH-Wert gut mit der Letalität bei Sepsis, Multiorganversagen und großen operativen Eingriffen korreliert [51]. Andere Arbeiten subsummieren, dass der intestinale pH ein guter prognostischer Parameter bezüglich des Outcomes bei gestörter Geweboxygeierung ist und besser mit Multiorganversagen und der Letalität einer Sepsis korreliert als Laktat, APACHE-II-Score und die zentralvenöse Sättigung [52-55]. Der intestinale pH-Wert scheint somit ein aufwendiger, jedoch sinnvoller prognostischer Verlaufsparameter zur Aufdeckung und Therapiesteuerung einer regionalen intestinalen Gewebshypoxie zu sein [56]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind jedoch keine eindeutigen Parameter zur Detektion von regionalen Perfusionssstörungen im Splanchnikusgebiet verfügbar. Die intestinale pH-Metrie kann mit Einschränkungen nur als Verlaufsparameter dienen.

Monitoring der motorischen Aktivität mittels Elektrogastrographie

Ein möglicher diagnostischer Ansatz scheint die elektrogastrographische Messung (EGG) der Magenmotorik zu sein. Im Fokus der Messung liegt die elektrische Kontrollaktivität, die in einer Schrittmacherregion des Magenfundus gebildet wird. Hierzu wird eine Meßsonde transösophageal vorgeschoben und Ableitungselektoden in der Serosa der Magenschleimhaut plaziert. Die elektrische Antwortaktivität kann als Summe der elektrischen Kontrollaktivitäten der Schrittmacherzellen des

Magenfundus verstanden werden und somit Informationen über die motorische Aktivität des Magens liefern. In der Auswertung der EGG hat vor allem die Bestimmung der dominanten Frequenzen und der dominanten Amplituden eine Aussage. Für die myeloelektrische Aktivität des Magens ist eine Frequenz zwischen 2 und 4 Zyklen/min normal. Eine Abnahme der Frequenz wird als Bradygastrie, eine Zunahme als Tachygastrie bezeichnet. Vor allem tachygastrische Rhythmusstörungen sprechen für eine Magenentleerungsstörung. Ein weiterer Hinweis für eine Motilitätsstörung ist die ausbleibende Zunahme der Amplitude (digestive motility pattern) nach einer Mahlzeit [1]. Diese Methode könnte neben klinischen Parametern (z.B. gastralen Refluxmengen) wichtige Informationen über die Wirksamkeit therapeutischer, prokinetischer Maßnahmen liefern.

Radiologische und sonographische Verfahren

Als Goldstandard zur Diagnostik des akuten Abdomens hat sich in den letzten Jahren ohne Zweifel die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) durchgesetzt. Aktuelle Arbeiten haben nicht nur gezeigt, dass die CT mit einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität die korrekte Diagnose liefert, sondern im Vergleich zu anderen Untersuchungen die endgültige Therapieentscheidung zu unterstützen vermag. Dies ist um so bemerkenswerter, als den Störungen der Magen-Darm-Motorik eine Vielzahl von Erkrankungen zugrunde liegen können, die unterschiedliche Fachgebiete betreffen, und nicht selten zunächst zu einer falschen Verdachtsdiagnose führen. Gleichzeitig garantiert die CT-Diagnostik ggf. auch fokusferne Erkrankungen zu erkennen.

Untersuchungen zur Kosteneffizienz beim Management von Notfallpatienten bestätigen zudem eine günstige Kosten-Nutzen-Relation und die langfristige Kostenersparnis auch bei großzügigem Einsatz der CT. Weiteren Aufschluss können bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen, Szintigraphien, angiographische oder sonographische und dopplersonographische Untersuchungen bieten.

Eine Studie mit insgesamt 1.021 Patienten, die wegen akuter Abdominalbeschwerden ins Krankenhaus eingeliefert wurden, zeigte, dass die CT-Diagnostik der Ultraschalluntersuchung in Bezug auf die Sensitivität überlegen war (Sensitivität CT 89%; Ultraschall 70%), die besten Gesamtergebnisse aber durch die Kombination beider Untersuchungen erzielt wurden [57]. Eine Röntgenaufnahme des Thorax kann zum einen dem Ausschluss eines Pneumothorax, eines Pleuraergusses, aber auch zum anderen der Detektion von freier Luft unter dem Zwerchfell dienen. Röntgenaufnahmen des Abdomens im Stehen oder in Linkseitenlage sind zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose Ileus oder Darmperforation sowie zur Differenzierung zwischen Dünn- und Dickdarmileus hilfreich. Konventionelle Röntgen-Serienaufnahmen nach enteraler Kontrastmittelapplikation ermöglichen Aussagen über die Passagegeschwindigkeit. Das hierfür häufig verwendete jodhaltige, hochosmolare, wasserlösliche Kontrastmittel Amidotrizoësäure ist dabei als Nebeneffekt als osmotisch wirksames Abführmittel wirksam (ohne Zulassung für diese Indikation).

Prävention gastrointestinaler Motilitätsstörungen

Basierend auf der Kenntnis der Ursachen gastrointestinaler Motilitätsstörungen, gibt es eine Reihe effektiver prophylaktischer Maßnahmen, die nicht nur für perioperative Konzepte im Rahmen der elektiven Kolonchirurgie (ERAS = Enhanced Recovery After Surgery) gebündelt werden sollten [41] (Tab. 6).

Tabelle 6

Präventivmaßnahmen gastrointestinaler Motilitätsstörungen [58].

- Verzicht auf motilitätsemmende Therapien [58]
- Optimierte Analgosedierungskonzepte unter Berücksichtigung der Regionalanästhesie
- Optimierung von Flüssigkeits-, Säure/Basen- und Elektrolythaushalt
- Optimierung der Hämodynamik (goal-directed) zur Vermeidung intestinaler Ischämien
- Frühe enterale Ernährung <24 h
- Frühmobilisation
- Prophylaktische Gabe von Laxanzien, Prokinetika
- Physikalische Maßnahmen wie Hebe-Senkeinläufe

Analgosedierung

Tägliche Unterbrechung der Sedierung im Sinne des Konzeptes von Kress et al. und Monitoring der Sedierungstiefe bei gleichzeitiger Vermeidung hoher Sedierungsgrade reduziert motilitätsemmende Nebenwirkungen der Analgosedierung [40,41,59,60]. Aber nicht nur die Sedierungstiefe, auch die verwendeten Substanzen sind relevant. Generell kann man davon ausgehen, dass der Großteil der zur Analgosedierung eingesetzten Substanzen die Motilität negativ beeinflusst. Die hemmende Potenz ist allerdings unterschiedlich stark – Opioide scheinen die potentesten Inhibitoren zu sein [41,60]. Paracetamol hemmt die Magenentleerung, Metamizol und Aspirin haben keine hemmenden Wirkungen, Cyclooxygenase-2-Hemmer reduzieren – besonders in der postoperativen Phase – die Paralysedauer [61]. Clonidin und Dexmedetomidin, welche aufgrund ihrer positiven Effekte häufig eingesetzt werden, verfügen über eine relativ ausgeprägte Hemmung der GI-Motilität (Dexmedetomidin > Clonidin) [26,40, 41,62].

Thorakale Periduralanästhesie

Die durch Schmerzafferzenzen und chirurgischen Stress induzierte postoperative sympathische Hyperaktivität ist ein weiterer essentieller Pathomechanismus für postoperative Motilitätsstörungen. Parasympathisch wird der Gastrointestinaltrakt bis zur linken Colonflexur durch den Nervus vagus innerviert, der aufgrund seines Ursprungs nicht durch eine thorakolumbale Periduralanästhesie beeinflusst wird. Wenn nun thorakolumbale sympathische Segmente durch eine Periduralanästhesie blockiert werden, führt dies zu einer relativen Dominanz parasympathischer Impulse in den betroffenen Gebieten [63].

In diesem Zusammenhang konnte eine Metaanalyse von insgesamt 125 randomisiert kontrollierten Studien sogar zeigen, dass durch eine Periduralanästhesie die Inzidenz eines postoperativen Ileus reduziert und die Magenfunktion signifikant verbessert wird [64]. Die meisten Studien und Metaanalysen zeigen außerdem, dass die Periduralanästhesie mit einer verkürzten Dauer postoperativer Motilitätsstörungen und einer verbesserten gastrointestinalen Recovery assoziiert ist [65,66]. Die Periduralanästhesie verbessert die gastrointestinale Motilität wahrscheinlich sowohl durch Blockade nozizeptiver Afferenzen als auch durch Blockade thorakolumbaler sympathischer Efferenzen [63]. Die thorakale Periduralanästhesie ist mit Fokus auf die Magen-Darm-Motilität der lumbalen Blockade überlegen [65], ebenso wie der Einsatz von epiduralen Lokalanästhetika im Vergleich zur systemischen Substitution von Opioiden bei gleich effektiver Schmerzausschaltung [67].

Homöostase des Elektrolythaushaltes

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind ein häufig auftretendes Phänomen bei Patienten auf einer Intensivstation [68]. Am schwerwiegendsten sind die Effekte von schweren Hypokaliämien und -magnesiämien auf die gastrointestinale Motilität. Da Kalium essentiell für die Kontraktion der glatten Muskelzellen ist, können massive Hypokaliämien in einem paralytischen Ileus münden. So konnten Cheng et al. in elektromyographischen Untersuchungen zeigen, dass Hypokaliämien mit erniedrigten Frequenzen und Amplituden der intestinalen Aktionspotentiale vergesellschaftet sind. Dies könnte ein Erklärungsansatz für das gehäufte Auftreten von Störungen der Magen-Darm-Motilität bei Hypokaliämien sein [69]. Zu den therapeutischen Optionen zählen ein konsequenter Ausgleich von Elektrolytstörungen [44].

Homöostase des Wasserhaushaltes

Die Vorteile einer eher restriktiven intraoperativen Flüssigkeitsstrategie wurden bei Patienten nach elektiver kolorektaler Chirurgie gezeigt [41,71]. Die Ergebnisse können allerdings nicht direkt auf kritisch kranke Patienten übertragen werden, da diese häufig in der Akutphase der Erkrankung einen höheren Flüssigkeitsbedarf aufweisen. Plötzliche und massive Veränderungen im Wasserhaushalt haben das Potential, die gastrointestinale Motilität und die enteralen Passagezeiten zu beeinflussen. Fehlende enterale Aufnahme, Dehydratation, Hypovolämie und Schock führen zu intravaskulärem Volumendefizit und Vasokonstriktion. Dies kann in einer Hypoperfusion des Splanchnikusgebiets und intestinaler Ischämie münden. Im Gegensatz hierzu führen Hyperhydratation und exzessive Infusion kristalliner Lösungen zu einem Darmwandödem. Durch dieses Ödem kann die Reaktion auf gastrointestinale Hormone und Neuropeptide gestört sein und so bestehende Motilitätsstörungen agravieren [72]. Das interstitielle Ödem stellt einen ernstzunehmenden und outcomerelevanten Risikofaktor dar, welchen es so weit als möglich zu vermeiden gilt [73]. Ein optimiertes Flüssigkeitsmanagement kann auf diesem Weg das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen minimieren und das Outcome kritisch Kranke verbessern [74].

Ernährungstherapie

Der frühzeitige enterale Kostaufbau sollte aufgrund bewiesener Vorteile (Tab. 7) das Mittel der Wahl bei kritisch Kranke mit funktionsfähigem Gastrointestinaltrakt sein. Hierbei sollte sowohl der vorbestehende Ernährungszustand als auch der jeweilige Krankheitszustand mit seiner veränderten Stoffwechselleage berücksichtigt werden. So ist es heute unumstritten, dass eine mehrere Tage andauernde Nahrungskarenz nach abdominalen Eingriffen obsolet ist. Eine Ernährungstherapie sollte so früh wie möglich (≤ 24 h) mit einer enteralen Ernährung begonnen werden [75,76].

Tabelle 7

Vorteile (frühzeitiger) enteraler Ernährung [77,78,79,80,81].

- Stimulation der Darmmotilität [77]
- Prävention der Zottenatrophie [78]
- Aufrechterhaltung der mukosalen Barriere
- Verbesserte Perfusion im Splanchnikusgebiet
- Wiederherstellung der strukturellen und funktionellen intestinalen Integrität
- Stressulkusprophylaxe
- Infektions- und Sepsisprophylaxe [79,80]
- Bessere Wundheilung
- Kosteneffizienz gegenüber der parenteralen Ernährung [81]
- Reduktion der Krankenhausverweildauer [81]

Tabelle 8.1

Postaggressionsstoffwechsel [87].

- Erhöhte hepatische Glukoneogenese (\rightarrow Hyperglykämie)
- Hemmung der Glykogensynthese durch erhöhte Glukokortikoidspiegel
- Temporäre Insulinresistenz (\downarrow Insulinrezeptoren)
- Gesamtkörper Eiweißumsatz erhöht
 - Negative Stickstoffbilanz
 - Harnstoffsynthese \uparrow
 - Muskelproteolyse
 - Muskuläre Aminosäureaufnahme \downarrow
- Synthese der Akutphaseproteine \uparrow

Tabelle 8.2

Phasen des Postaggressionsstoffwechsels.

1. Akutphase

- Dauer: Stunden; keine Ernährung indiziert
- Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe
- Zunahme der Laktat- und Pyruvatproduktion

2. Postaggressionsphase

- Dauer: Tage bis Wochen
- Hypermetabolismus
- Proteolyse \uparrow
- Lipolyse \uparrow

3. Reparationsphase

- Es herrscht eine anabole Stoffwechsellage mit Hyperinsulinismus

Nach der S3-Leitlinie zur klinischen Ernährung in der Chirurgie soll die orale Nahrungszufuhr nach unkomplizierten Operationen – angepasst an die individuelle Toleranz und Art der Operation – am besten gar nicht unterbrochen werden. Nach kolorektalen Eingriffen soll die orale Nahrungszufuhr beispielsweise innerhalb von Stunden postoperativ begonnen werden [81], nach Anastomosen im gastroduodenalen Bereich kann über eine distal der Anastomose liegende Sonde ebenfalls frühzeitig substituiert werden [82,83].

Das Dogma der frühen enteralen Ernährung hat aber auch seine Grenzen; ein Beginn in der Akutphase des Postaggressionsstoffwechsels oder einer schweren Sepsis mit hohem Katecholaminbedarf und instabiler Kreislaufsituations wird nach wie vor uneinheitlich diskutiert. Beim Postaggressionsstoffwechsel handelt es sich um eine krankheitsbedingte metabolische Antwort zur Bereitstellung von Energie und Substraten (Tab. 8.1, 8.2). Die Gruppe um Druml et al. empfiehlt einen enteralen Kostaufbau 12-24 h nach Überwindung der initialen Akutphase des Schockgeschehens. Jedoch sollte diese erst nach Optimierung der Volumen- und Kreislaufsituations unter adäquater Oxygenierung, einer suffizienten Perfusion (mittlerer arterieller Druck > 65 mmHg) und moderaten Laktatkonzentrationen (≤ 4 mmol/l) stattfinden [84]. In einem minderperfundierte Darm kann ein übermäßiges Substratangebot Ischämien auslösen [84,85]. Der Einsatz von Katecholaminen ist per se keine Kontraindikation mehr (Tab. 9). So konnten Khalid et al. demonstrieren, dass eine frühe enterale Ernährung trotz des Einsatzes von Vasokonstriktoren zu einer signifikanten Verbesserung der 28-Tage-Überlebensrate in der Sepsis führte [86].

Neben der enteralen Ernährung ist die zugeführte Kalorienmenge und der Ernährungszustand des Patienten von essentieller Bedeutung für das perioperative Outcome des Patienten [88,89].

Während der Akutphase der Erkrankung ist eines der Hauptziele, dem Patienten – entsprechend dem errechneten Kalorienbedarf (indirekte Kalorimetrie) – Energie zuzuführen, um die Gefahr einer negativen Energiebilanz zu minimieren. Sollte es keine Möglichkeit zur

Tabelle 9

Kontraindikationen für künstliche Ernährung.

Kontraindikationen für jegliche Ernährung

- Akutphase schwerer Erkrankungen (<12 h Trauma)
- Schockgeschehen jeder Genese
- Laktat >4 mmol/l
- Hypoxie $paO_2 <50$ mmHg
- Azidose <7,2
- Hyperkapnie $paCO_2 >75$ mmHg
- Stoffwechselentgleisungen

Absolute Kontraindikationen für enterale Ernährung

- akutes Abdomen
- intestinale Perforation
- intestinale Ischämie
- schwere gastrointestinale Blutungen
- mechanischer Ileus
- unstillbares Erbrechen
- Kurzdarm während der Phase der Hypersekretion

Relative Kontraindikationen für enterale Ernährung

- paralytischer Ileus
- hohe Refluxrate >500 ml
- intraabdominelle Hypertension (>15 mmHg)
- schwere Diarröhö
- enterokutane Fistel mit hoher Sekretion
- orale, gastrale, duodenale Ernährung bei akuter schwerer Pankreatitis (nur über Jejunalsonde)

Errechnung via indirekter Kaloriometrie geben, empfehlen Singer et al. mit 25 kcal/kg/d initial zu kalkulieren und diese im Verlauf der nächsten 2-3 Tage auf das errechnete Niveau zu steigern [90]. Bei kritisch Kranken sollte im Akutstadium die zugeführte Energie im Bereich des aktuellen kalorimetrisch bestimmten Gesamtenergiemengen um 50% über dem errechneten Niveau liegen.

Oftmals dauert es aufgrund mangelnder intestinaler Toleranz oder komplikativen Verlaufs der Grunderkrankung jedoch viele Tage bis Wochen, bis mit der enteralen Sondennahrung oder oralen Ernährung der Energie- und Substratbedarf kritisch Kranker gedeckt werden kann. Trotzdem sollte bei notwendiger supplementierender oder vielleicht sogar totaler parenteraler Ernährung das Ziel – den Anteil der enteralen im Verhältnis zur parenteralen Ernährung stufenweise zu erhöhen – mit allen Mitteln verfolgt werden [81].

Es gibt Hinweise, dass selbst bei gastralen Refluxmengen von bis zu 1.000 ml/d zumindest eine minimale (Darmzotten-) Ernährung durchführbar und sinnvoll ist.

Ist der verzögerte enterale Ernährungsaufbau vor allem durch eine führende Gastroparese bei vermutet ausreichender Dünndarmfunktion verursacht, sollte die Indikation für postpylorische Sonden großzügig gestellt und gegebenenfalls in die operative Planung einbezogen werden, um die Vorteile einer frühzeitigen enteralen Ernährung nutzen zu können. Die aktuelle S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der DGEM empfiehlt diesbezüglich die Platzierung einer nasojejunalen Sonde oder einer Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) routinemäßig bei allen Patienten mit Indikation zur Sondernährung, insbesondere nach großen gastrointestinale Eingriffen im Oberbauch sowie nach Pankreasresektionen [92].

Therapieoptionen bei gastro-intestinalen Motilitätsstörungen

Laxanzien

Unter dem Begriff „Laxanzien“ werden verschiedene Medikamentengruppen zu-

sammengefasst, die bei Obstipation eingesetzt werden und die Stuhlentleerung beschleunigen sollen. Die pharmakotherapeutischen Ansätze sind mannigfaltig, viele jedoch bislang nur für die symptomatische Therapie und nicht zur präventiven Standardtherapie bei kritisch Kranken geeignet [28,93] (Tab. 10).

Bei Obstipation sind Polyethylenglycol, Bisacodyl und Natriumpicosulfat bei nachgewiesener Wirksamkeit ohne relevante Nebenwirkungsprofil Mittel der Wahl bei kritisch Kranken.

Gleit- und Quellmittel sollten beim Intensivpatienten aufgrund ihres Wirkmechanismus, des späten Wirkeintritts und der notwendigen enteralen Flüssigkeitszufuhr nach Verabreichung nicht zum Einsatz kommen. Osmotisch wirksame oder stimulierende Laxanzien haben je nach Substanz einen Wirkeintritt zwischen 60 Minuten und 96 Stunden [41, 94]. In einer Metaanalyse zur Anwendung bei chronischer Obstipation war Polyethylenglycol der Lactulose bzgl. Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil überlegen [95]. Der Wirkmechanismus von Bisacodyl und Natriumpicosulfat ist gleich und erfolgt über Stimulation der propulsiven Motilität und Sekretion des Kolons sowie Hemmung der Wasserre-

Tabelle 10

Laxanzien in der Intensivmedizin.

	Substanz	Wirkmechanismus	Bemerkungen
Füll- und Quellmittel	Leinsamen Methylcellulose Agar	Erhöhung des Stuhlvolumens zur Steigerung der Peristaltik durch Quellung	langsamer Wirkeintritt; ausreichende enterale Flüssigkeitszufuhr erforderlich
Gleitmittel	Glycerin	Gleitmittel	in Klysmen in Kombination mit hypertonen Lösungen
Osmotische Laxanzien	Polyethylenglycol (Macrogol, PEG)	osmotisch, antiresorptiv	synthetisch, lineare Dosis Wirkbeziehung
	Laktulose	osmotisch, antiresorptiv, präbiotisch	Einsatz bei hepatischer Enzephalopathie → NH_3 Gasbildung
Stimulierende Laxantien	Bisacodyl Natriumpicosulfat	Umwandlung in Diphenole mit Stimulation der propulsiven Motilität des Kolons sekretagog antiresorptiv	keine spezifischen Nebenwirkungen, keine Gewöhnung, keine Elektrolytverschiebungen
	Anthrachinone (Sennapräparate)	prokinetisch und sekretagog	häufig krampfartige Bauchschmerzen

sorption. Bei Bisacodyl tritt die Wirkung nach rektaler Applikation nach ca. 30 Minuten ein. Nach enteraler Applikation erfolgt der Wirkungseintritt bei Bisacodyl nach ca. 6 bis 12 Stunden. Die Wirkung von Natriumpicosulfat nach enteraler Applikation erfolgt schneller (4-6 h), da Natriumpicosulfat im Gegensatz zu Bisacodyl nicht den enterohepatischen Kreislauf passieren muss.

Bislang gibt es keine Studie, die Polyethyenglycol und Bisacodyl/Natriumpicosulfat an Intensivpatienten direkt vergleicht [93].

Der prophylaktische Einsatz von Laxanzien sollte vor allem beim invasiv beatmeten Intensivpatienten und bei Patienten mit einem Risiko für eine Obstipation frühzeitig erfolgen (osmotisch wirksame Laxanzien) [58,95].

Bleibt der Einsatz osmotischer Laxanzien ohne Wirkung, oder wurde auf die prophylaktische Gabe verzichtet, gilt wegen des schnellen Wirkungseintritts (<60 Minuten, unter Umgehung des enterohepatischen Kreislaufs) Bisacodyl supp. als Mittel der Wahl [41].

Einläufe, Klysmen

Die Wirkweise beruht auf der Auslösung von enterischen neuronalen Reflexen, die die Defäkation begünstigen. Durch Änderung der Zusammensetzung der Irrigationsflüssigkeit und den Zusatz von Laxanzien ist bislang noch keine bessere Wirksamkeit nachgewiesen. (Cave: hoher Phosphatgehalt einiger Produkte!) Die Anwendung von Einläufen und Klysmen kann täglich erfolgen.

Prokinetika

Es existieren viele prokinetische, medikamentöse Ansätze für die Therapie gastrointestinaler Motilitätsstörungen und postoperativer Darmatonie. Viele befinden sich aktuell in der Erprobung. Nachdem aber das Cholinergikum Ceruletid und der Serotonin-Rezeptor-Antagonist Cisapride nicht mehr verfügbar sind, sind die Optionen in der Praxis beschränkt.

Die auf dem deutschen Markt verfügbaren Prokinetika stimulieren direkt oder indirekt die glatte Muskulatur und führen so zum koordinierten Vorwärtstrans-

port, beschleunigter Magenentleerung und Darmpassage.

Zu beachten ist, dass der Einsatz vieler Medikamente als Prokinetika jenseits der in den Fachinformationen aufgeführten Anwendungsgebiete und damit zulassungsüberschreitend als Off-label-use erfolgt. Daraus entsteht eine Haftung für Indikationsstellung und auftretende Nebenwirkungen. Mangels Alternativen im Armamentarium der zugelassenen medikamentösen prokinetischen Therapien bleiben für den Einsatz nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung Empfehlungen in den gültigen Leitlinien oder anerkannter wissenschaftlicher Literatur.

Röhm et al. konnten in einer 2008 durchgeführten Untersuchung zeigen, dass trotz der oftmals eingeschränkten Wirksamkeit und potentiellen Nebenwirkungen der Prokinetika bei 39% der kritisch Kranken auf einer Intensivstation eine prokinetische Standardtherapie durchgeführt wurde [96]. Zu den bevorzugten prokinetischen Medikamenten zählten Metoclopramid, Neostigmin, Erythromycin und Cisapride.

Metoclopramid

Metoclopramid (MCP) ist das meist genutzte prokinetische Medikament bei Patienten mit Magenmotorikstörungen. Es besitzt antagonistische Dopamin₂- und schwache 5-HT₃-Rezeptoraktivität und wirkt agonistisch am 5-HT₄-Rezeptor [97]. Das Medikament stimuliert die gastrale und duodenale Motilität vorrangig über efferente myenterische cholinerge Neurone. Synergistische, die Magenmotorik steigernde Effekte ergeben sich weiterhin durch den Dopaminantagonismus [98]. MCP eignet sich hervorragend zur Stimulation der Motorik der oberen Anteile des Gastrointestinaltraktes. Die kontraktionsfördernden Effekte jenseits des Dünndarms sind hingegen gering ausgeprägt [58]. So konnten Mac Laren et al. zeigen, dass die 4-malige intravenöse Applikation von 10 mg MCP effektiver war als Placebo [101]. Jedoch verringerte sich dieser positive Effekt auf die Magen-Darm-Motorik innerhalb von drei Tagen. Der positive MCP-Effekt unterliegt einer ausgeprägten

Tachyphylaxie. Nach einer 7-tägigen Therapie konnte nur bei 25% eine erfolgreiche nasogastrale Ernährung erreicht werden [97]. Trotz seiner Effektivität in den ersten Tagen der Magen-Darm-Atonie kann MCP nicht ohne weiteres zum prophylaktischen Standardtherapeutikum eines jeden intensivmedizinisch versorgten Patienten gemacht werden. So erwies sich MCP als ineffektiv bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata [102,103]. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst vor allem extrapyramidal motorische Störungen, bis hin zu schwersten irreversiblen Dyskinesien. Des weiteren sind Müdigkeit, Schwindel, Agitiertheit und Hyperprolaktinämie beschrieben. Diese Nebenwirkungen treten vor allem bei hochdosierter und/oder lang andauernder Therapie auf [99]. Bei 1-10% aller Patienten treten nach einer Therapiedauer von mehr als 3 Monaten irreversible Spätdyskinesien auf (Tab. 11). Basierend auf den genannten Studien empfiehlt die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) folgende Maßnahmen:

- Die Anwendung von MCP soll europaweit auf fünf Tage beschränkt werden.
- Bei Kindern unter einem Jahr sollte von der Anwendung abgesehen werden. Bei älteren Kindern ist MCP lediglich zu empfehlen, wenn sich andere Maßnahmen bei postoperativem oder Chemotherapie-induziertem Erbrechen als wirkungslos erwiesen haben.
- Die Indikationsgebiete für Erwachsene sollen auf Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit Operationen, Chemotherapie, Bestrahlung oder Migräne beschränkt werden. Zur Behandlung von Motilitätsstörungen, die zu Sodbrennen oder Refluxösophagitis führen, soll MCP nicht mehr indiziert sein, da auch hier der Nutzen fraglich ist.
- Die Tageshöchstdosis soll auf 0,5 mg/kg Körpergewicht beschränkt werden. Die Standarddosis für Erwachsene beträgt in Zukunft dreimal 10 mg pro Tag.

Domperidon

Domperidon ist ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist mit einer partiellen Affinität für D₂-Rezeptoren im Gehirn, im peripheren Nervensystem und im enteralen Nervensystem. Im Unterschied zu MCP hat Domperidon aufgrund der fehlenden Passage der Bluthirnschranke keine neurologischen Nebenwirkungen (v.a. Indikation bei M. Parkinson). Domperidon ist derzeit nur für die per-os-Gabe verfügbar, die intravenöse Präparation wurde vor vielen Jahren wegen maligner Rhythmusstörungen vom Markt genommen. In letzter Zeit wurde eine relevante QT-Verlängerung mit der Gefahr von Rhythmusstörungen nach Gabe von >30 mg/d beschrieben. Der Effekt von Domperidon ist in mehreren Studien nachgewiesen. Relativ zu MCP war die Effektivität vergleichbar, das Nebenwirkungsprofil allerdings etwas besser (Tab. 11) [58]. Bei Domperidon ist zu beachten, dass die EMA eine Anpassung der Fachinformation anordnete.

Erythromycin

In den frühen 90er Jahren entdeckte man das Makrolidantibiotikum Erythromycin als potentes Prokinetikum. Selbst in „subantinfektiven“ Dosierungen von 3 mg/kg wirkt es als Motilin-Rezeptoragonist an den Neuronen des enterischen Nervensystems sowie den glatten Muskelzellen des Magenantrums und proximalen Duodenums [104]. Die ersten zu diesem Thema durchgeführten Studien bescheinigten Erythromycin eine hohe Effektivität bei der Förderung der Magenmotorik und Beseitigung großer gastraler Residualvolumina. Folgestudien konnten jedoch zeigen, dass die positiven Erythromycineffekte mit steigender Applikationsdauer sinken (Therapie auf drei Tage beschränken) [58, 105]. So konnte im Tierversuch bewiesen werden, dass eine langanhaltende und hochdosierte Erythromycinapplikation zur Downregulation der Motilinrezeptoren des Gastrointestinaltraktes führte [106]. Daten aus einer Studie von Nguyen et al. gehen sogar davon aus, dass eine erfolgreiche enterale Ernährung umgekehrt proportional zur Erythromycinkonzentration ist [107].

Ritz et al. konnten zeigen, dass die Applikation von 70 mg ebenso effektiv ist wie die Gabe von 200 mg [104]. Erythromycin erweist sich effektiver als MCP in der Therapie der Magenmotorikstörung bei kritisch kranken Patienten [100,104]. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Erythromycin und MCP der Gabe der Einzelsubstanzen bei fehlender gastrointestinaler Toleranz der nasogastralen der nasogastralen Ernährung überlegen war [63]. Trotz seiner in zahlreichen Untersuchungen gut belegten Effektivität eignet sich auch Erythromycin nicht zu einer unreflektierten und standardisierten Therapie der Magen-Darm-Atonie. Für Erythromycin sind vor allem kardiale Nebenwirkungen wie QT-Zeit-Verlängerungen, Torsades de Pointes und ventrikuläre Arrhythmien beschrieben. Grundsätzlich ist auch davon auszugehen, dass jede Applikation eines Antibiotikums, zumal in subantibiotischen Dosen verabreicht, die Entstehung von Resistenzen fördern kann (Tab. 11). Der Einsatz von Erythromycin als Prokinetikum erfolgt als Off-label-use.

Neostigmin

Neostigmin ist ein Inhibitor der Acetylcholinesterase, der indirekt parasympathomimetisch wirkt. Es kann als Kurzinfusion mit 1,5 bis 3 mg appliziert werden. Normalerweise entfaltet es seine prokinetische Wirkung innerhalb von 30-90 min. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Bradykardie, Bronchokonstriktion, Diarröhö, Übelkeit und Sekretionssteigerung (Tab. 11). Der Einsatz von Neostigmin als Prokinetikum erfolgt als Off-label-use.

Pyridostigmin

Pyridostigmin inhibiert ebenfalls die Acetylcholinesterase. Beim Wirkstoff Pyridostigmin handelt es sich um einen quaternären Aminkomplex, der die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten kann.

Cisapride

Cisapride ist ein 5-HT₄-Agonist. Cisapride stimuliert vor allem die Kontraktilität des Magenantrums und des Duodenums, verbessert die neuronale Koordination und beschleunigt die Magenentleerung.

Jedoch führte es zu einer dosisabhängigen Verlängerung der QT-Zeit sowie möglichen lebensbedrohlichen kardialen Arrhythmien. Im Jahr 2000 ordnete das BfArM das Ruhen der Zulassung an. Aufgrund seiner hohen Effektivität sind neu synthetisierte Cisparide-Derivate wie das ATI 7505 mit geringerem kardialem Nebenwirkungspotential Gegenstand der derzeitigen Forschung (Tab. 11) [108].

Tegaserod

Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen 5-HT₄-Agonisten. Tegaserod stimuliert vor allem die Sekretion von Wasser und Chlorid und beschleunigt so die Magenentleerung. 2007 wurde es wegen der erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse vom Markt genommen (Tab. 11).

Prucalopride

Prucalopride, ein Novum in der Klasse Dihydrobenzofurancarboxamide, ist ein selektiver 5-HT₄-Rezeptor-Agonist mit hoher enterokinetischer Aktivität. Prucalopride verändert das Muster der Kolonmotilität über 5-HT₄-Rezeptorstimulation. Es stimuliert Massenbewegungen des Kolons, die eine treibende Kraft für die Darmentleerung darstellen. Prucalopride hat eine 150-fach höhere Affinität zu 5-HT₄-Rezeptoren als zu anderen Rezeptoren [111]. Darin unterscheidet sich Prucalopride von Tegaserod und Cisapride, die in therapeutischen Konzentrationen auch Interaktionen mit anderen Rezeptoren (5-HT_{1B/D} und kardiale Kanäle) aufwiesen. In klinischen Studien zur Wirkung von Prucalopride auf das QT-Intervall und die damit verbundenen unerwünschten Ereignisse wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Placebo nachgewiesen (Tab. 11). Prucalopride ist für Frauen bei chronischer Obstipation zugelassen.

Ceruletid

Cerulein ist ein potenter Cholezystokinin-Rezeptor-Agonist. Es stimuliert die Cholezystokinin-Rezeptoren des enterischen Nervensystems. Hierdurch werden exzitatorische Transmitter wie Acetylcholin und Substanz P freigesetzt. Die vorausgesagte Beschleunigung der Dünndarm-

Tabelle 11

Prokinetische Therapieoptionen bei gastrointestinalen Motilitätsstörungen.

Substanz	Wirkmechanismus	Dosierung	Nebenwirkungen/Bemerkungen
Metoclopramid	Zentrale + periphere Wirkung; Blockierung von Dopaminrezeptoren; in höheren Dosen serotonin-agonistisch (antiemetisch); Freisetzung von Acetylcholin am Plexus myentericus → Kardiatonus und Reflux, Antrummotilität, Fundusrelaxation ↓	1-3 x 10 mg i.v., max. 5d	Vor allem in höheren Dosierungen und bei Kindern extrapyramidal Störungen
Domperidon	Peripher dopaminantagonistisch, Fundusrelaxation ↓	3 x 10-20 mg per os	QT-Zeit-Verlängerung; passiert kaum die Blut-Hirn-Schranke nur oral verfügbar, Prolaktinanstieg
Erythromycin	Agonistische Wirkung am Motilinrezeptor am Magen und Dünndarm → Kontraktionen am Antrum und verbesserte Koordination antroduodenaler Motilität	3 x 100-200 mg i.v.	Off-label-use; Bakteriostatisches Antibiotikum; derzeit Erythromycin-Analoga ohne antiinfektive Wirkung für Behandlung der Gastroparese in Entwicklung Cholestaticischer Ikterus, Meteorismus, Long-QT-Syndrom
Neostigmin	Cholinesterasehemmer	1,5-3 mg (0,03-0,06 mg/kg) als Kurzinfusion i.v.	Off-label-use; Bradykardie, AV-Block-Hypotonie, Erhöhung der Speichel-, Bronchialsekretion, Bronchospasmus
Pyridostigmin	Cholinesterasehemmer	5-10 mg/24 h	Off-label-use; vermehrter Speichelfluss, Bradykardien, Bronchokonstriktion, gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Diarrhö) fehlende zentralnervöse NW
Cisapride	5-HT ₄ -Agonisten		Ruhen der Zulassung durch das BfArM angeordnet (2000) aufgrund lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen
Tegaserod	5-HT ₄ -Agonisten		Außer Handel (2007), da erhöhtes Risiko für ischämische, kardiovaskuläre Ereignisse
Prucalopride	5-HT ₄ -Agonisten	1-2 mg p.o.	Zulassung für Frauen bei chronischer Obstipation; Beschleunigung des Kolontransits, keine Wirkung auf den proximalen Gastrointestinaltrakt
Ceruletid	Cholezystokinin-Analogon mit direkter Wirkung auf die glatte Muskulatur, Acetylcholin Freisetzung am Plexus myentericus		Außer Handel; Stimuliert die exokrine Pankreasfunktion. Kontraindikation: Pankreatitis, Hypotonie, Übelkeit, schmerzhafte Tenesmen
Octreotid	Somatostatin-Analogon		Off-label-use; IMC Induktion; in höheren Dosen Magenmotorik hemmend
Lubiprostone	Aktivator des Typ-2-Chloridkanals an der luminalen Membran intestinaler Epithelien, erhöht Flüssigkeitssekretion		Keine Zulassung in Deutschland
Ghrelin-Agonisten	Agonismus am intestinalen Ghrelin-Rezeptor		Übelkeit und Erbrechen
Amidotrizoësäure	Antiresorptiv jodhaltiges, wasserlösliches, hochsmolares Kontrastmittel osmotisch als Abführmittel wirksam	1 x 60-100 ml per os/enteral	Off-label-use Urtikarielle Hautreaktionen, Übelkeit, Erbrechen, bei Aspiration besteht die Möglichkeit eines Lungenödems

motorik ließ sich in Experimenten bereits nachweisen [110]. Als gegenteiliger Effekt zeigte sich jedoch eine verlängerte Magenpassage, die sich gut durch Metoclopramid oder Erythromycin kompensieren lässt. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums ist es aber auf dem deutschen Markt ebenfalls nicht mehr erhältlich (Tab. 11).

Octreotid

Octreotid ist ein aus acht Aminosäuren bestehendes Peptid und stellt das synthetische Analogon zu Somatostatin dar. Octreotid hat jedoch eine längere Wirkdauer als Somatostatin. Thomson et al. konnten zeigen, dass Octreotid den IMC induzieren kann. Jedoch weist es eine ungünstige Dosis-Wirkungsbeziehung auf, da es in höheren Dosen die Magen-Motorik hemmt (Tab. 11) [109].

Lubiproston

Lubiproston ist ein bicyclisches Fett-säure-Prostaglandin E₁-Derivat. Es ist ein lokal wirkender Chlorid-Kanal-Aktivator, der die intraluminale Flüssigkeitssekretion erhöht, ohne dabei die Natrium- und Kalium-Konzentrationen im Serum zu beeinflussen. Durch die Erhöhung der intestinalen Sekretion wird die Passage des Stuhls verbessert.

Lubiproston ist für die Behandlung der chronischen idiopathischen Obstipation bei Erwachsenen zugelassen [93]. Erfahrungen bei kritisch Kranken fehlen bislang.

Ghrelin

Ghrelin ist ein Peptidhormon bestehend aus 28 Aminosäuren. Es wird vor allem in den Belegzellen im Epithel des Magenfundus, aber auch im Pankreas produziert sowie in einer Vorstufe im Hypothalamus und der Hypophyse und durch Abspaltung einiger Aminosäuren in die aktive Form überführt. Ghrelin gehört neben Leptin und Cortisol zu den zentralen Hormonen, die das Hunger- bzw. Sättigungsgefühl steuern. Die Ghrelin vermittelte Signalkaskade steuert verschiedenste intestinale Funktionen. Ghrelin beeinflusst die gastrointestinale Motorik, die Magenentleerung und kann „migrating motor complexes“

Tabelle 12

Charakteristika Methylnaltrexon.

Methyl-naltrexon	peripherer kompetitiver μ -Rezeptor-Antagonist	alle 2 Tage als subkutane Injektion (12 mg)	Abdominelle Schmerzen, Schwindel. Kontraindikationen: Nierenfunktionsstörungen, dialysepflichtige Patienten, schwere Lebererkrankungen, Ileus Keine Zulassung für Personen unter 38 kg Off-label-use
-------------------------	--	---	--

induzieren. Popescu et al. konnten in einer Phase-2-Studie mit dem Ghrelin-Agonisten TZP-101 zeigen, dass das Medikament gut vertragen wurde, die Zeit bis zum ersten Stuhlgang beschleunigte und zu einer Erholung der Magen-/Darmmotorik innerhalb von 72 Stunden führte [113].

Kaugummi

Der Einsatz von Kaugummi mit dem Ziel, postoperativ die Darmmotilität zu stimulieren, wird zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der verfügbaren Daten kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse von fünf randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Kaugummi zu früher beginnendem Flatus und Stuhlgang sowie kürzerer stationärer Verweildauer bei vergleichbarer Komplikationsrate mit geringer Wiederaufnahme- und niedriger Reoperationsrate führte [112].

Opioidrezeptorantagonisten

Der Opioid-Antagonisten Naloxon zur Prophylaxe oder Therapie einer opioid-induzierten Motilitätsstörung ist umstritten. Aufgrund des signifikanten hepatischen First-pass-Effektes stehen nach enteraler Gabe nur 2/3 der applizierten Substanz zur Verfügung. Für das intensivmedizinische Setting wurden Dosierungen von bis zu 10 mg alle 8 Stunden oral beschrieben. Aufgrund der widersprüchlichen Studienergebnisse und des schwachen Datenhintergrundes kann Naloxon derzeit nicht generell empfohlen werden [114,115]. Trotz des hohen First-pass-Effektes von Naloxon gibt es außerdem Hinweise für eine insuffiziente Analgesie nach oraler Naloxonapplikation, da die Dosierung für eine adäquate Therapie der

opioidinduzierten Motilitätsstörung so hoch gewählt werden muss, dass auch systemische Naloxoneffekte zum Tragen kommen. Auch bei kleineren Dosen von 6-12 mg Naloxon täglich konnte bei manchen Patienten schon eine verminderte Analgesie festgestellt werden (Tab. 13).

Der seit 2008 zugelassene Opioid-Antagonist Methylnaltrexon passt als quarternäres Amin nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke und besitzt ein niedriges Risiko, Schmerzen zu verursachen oder einen Opoidentzug zu induzieren (Tab. 12). Methylnaltrexon hat seine Zulassung aber nur zur Therapie der opioidinduzierten therapiereistenten Obstipation palliativer Patienten. Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Methylnaltrexon zur Behandlung der opioidinduzierten Obstipation bei Palliativpatienten wurde in randomisierten, plazebokontrollierten Studien untersucht [116-119]. Eine Zulassung für postoperative Intensivpatienten besteht zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Obwohl ein positiver Effekt von Methylnaltrexon auf die postoperative Ileussymptomatik ohne bestehende Opioidtherapie bereits demonstriert wurde, konnte eine aktuelle Phase-3-Studie hingegen keinen Vorteil bezüglich der Verkürzung der postoperativen Magen-Darm-Atonie zeigen [120]. Einzelfallberichte beschreiben außerdem Perforationen nach abdominalen Eingriffen durch Methylnaltrexon-Applikation. Da für den Einsatz bei kritisch Kranken nur zwei Studien zur Verfügung stehen und die subkutane Gabe gerade bei Intensivpatienten unzuverlässig erscheint, kann Methylnaltrexon derzeit nicht empfohlen werden und die Gabe nur off-label erfolgen [41,118,121,122].

Tabelle 13

Therapiealgorithmen bei gastrointestinale Motilitätsstörungen.

Basismaßnahmen

- Vermeidung motilitätshemmender Therapien: Katecholamine, Opioide, Übersedierung (tgl. Sedierungspausen), ballaststofffreie Nahrung, Flüssigkeitsmangel
- Enterale Ernährung <24 h bei Fehlen von Kontraindikationen, Frühmobilisation
- Absprache des Vorgehens nach viszeralchirurgischen Eingriffen mit Operateur
- Differentialdiagnostik notwendig? Ausschluss mechanischer Ileus?

Prophylaxe

- Verabreichung von Laxanzien bei ausbleibender Defäkation oder Risiko für Obstipation ab dem 2. Tag, spätestens ab dem 3. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation

Zielgerichtete, spezifische Therapie bei

- gastrale Residualvolumen >500 ml
- letzter Stuhlgang >3-4 Tage
- Symptome einer gastrointestinalen Passagierstörung?

Magenatonie

- Erythromycin 3 x 100-200 mg i.v., max. 3-4 Tage
- Metoclopramid 3 x 10 mg i.v., max. 5 d

Kombinierte Magen-Darm-Atonie

- Erythromycin 3 x 100-200 mg i.v., max. 3-4 Tage
- bei Erfolglosigkeit in Kombination mit Metoclopramid 3 x 10 mg i.v./d., max. 5 d
- >5 Tage additiv Neostigmin 0,5-1,5 mg, i.v., Infusionsdauer mind. 1-2 h

Obstipation

- Ballaststoffreiche Kost
- Polyethylenlycol 3 x 10-15 g p.o./enteral
- nach gastrointestinaler Blutung u. bei Leberinsuffizienz: Laktulose 3 x 10 ml (= 6.66 g) p.o./enteral
- Bisacodyl rektal als Supp. 10-20 mg
- Klistier
- Hebe-Senk-Einlauf
- Natriumpicosulfat Tropfen 10-20 mg p.o./enteral

Meteorismus/ Vorbereitung Abdomen-Sonographie

- Simeticon 3-6 x 80-200 mg p.o./enteral

Prophylaxe- und Therapie-Optionen einer Obstipation unter hochdosierter Opioid-Therapie

- Obstipationsprophylaxe bei Therapie mit oralen Opioiden: Polyethylenlycol (Macrogol) 3 x 10-15 g p.o./enteral
- Umstellung der oralen Therapie auf Kombinationspräparat mit retardiertem Oxycodon plus retardiertem Naloxon
- Obstipationsprophylaxe bei Therapie mit hochdosierten i.v. Opioiden individuell: Naloxon-Tropfen 0,1% in 50 ml Wasser: 3 x 3 mg/d bis max. 3 x 10 mg/d
- Methylnaltrexon 1 x 12 mg, s.c.

Alvimopan, ein oral wirksamer μ -Rezeptor-Antagonist, wurde 2008 in den USA für die Indikation des postoperativen Ileus im stationären Bereich zugelassen [123]. Zu dieser Indikation gibt es mehrere randomisierte, doppelblinde Studien mit 3.739 Patienten, die die Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie nachweisen. In allen Studien wurde die „Recovery of the gastrointestinal function“ im Vergleich zu Placebo signifikant rascher erreicht [123]. Die Verträglichkeit scheint bei kurzfristiger Behandlung ähnlich wie die von Methylnaltrexon zu sein, ein Vorteil ist die orale

Applikationsform. Wegen eines aktiven Metaboliten besteht aber möglicherweise die Gefahr von Interaktionen und Akkumulation bei Langzeitanwendung, so dass die Substanz von der FDA nur mit besonderen Sicherheitsauflagen für den Gebrauch bei stationär behandelten Patienten zugelassen wurde [15]. In einer großen randomisierten Studie war eine höhere Rate an Myokardinfarkten und Neoplasien in der mit Alvimopan behandelten Gruppe aufgetreten. In Deutschland ist die Substanz nicht zugelassen.

Mögliche Therapiealgorithmen bei gastrointestinale Motilitätsstörungen

Aufgrund der begrenzten Anzahl motilitätsfördernder Pharmaka und kontrollierter klinischer Studien empfiehlt sich auf der Basis der vorhandenen Daten sowie pathophysiologischer und pharmakologischer Abwägungen das in Tabelle 13 beschriebene Vorgehen.

Ausblick

Gastrointestinale Motilitätsstörungen sind ein relevantes Problem kritisch kranker Patienten und haben große Auswirkungen auf den Patientenkomfort, die Morbidität und das Outcome. Trotz nicht abschließend geklärter multifaktorieller Pathogenese gibt es vielfältige und effektive Therapieansätze, ohne dass ein Goldstandard existiert. Eine suffiziente Therapie der intestinalen Atonie stellt aber einen outcomerelevanten Faktor bei der Behandlung kritisch Kranker und postoperativer Patienten dar. Aus diesem Grund sollte dieses Thema weiterhin im Fokus der experimentellen und klinischen Forschung bleiben.

Literatur

1. Wessel LM, Kohl M, Kaiser M, Wünsch L, et al: Prophylaxis and therapy of postoperative paralytic ileus. *Intensivmed* 2006;43:619-627
2. Moss G, Regal ME, Lichtig L: Reducing postoperative pain, narcotics and length of hospitalization. *Surgery* 1986;99: 206-210
3. Berger D: Der Darm als Motor des Multiorganversagens. In Forst: Buchardi (Hrsg) *Intensivmedizin*. Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG Landberg/Lech VIII-12; 2002:1-7
4. Walsh JH: Gastrointestinal Hormones. In: Johnson L. R. *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 3rd Edition, Raven Press, New York; 1994:1-129
5. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H: Gastrointestinal motility in acute illness. *Wiener Klin Wochenschr* 2008; 120/1-2:6-17
6. Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR: Functional anatomy of the enteric nervous system: In: Johnson L. R:

- Physiology of the Gastrointestinal Tract 3rd Edition, Raven Press, New York; 1994:381-422
7. Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe I: The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113: 647-660
 8. Furness M, et al: Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog Neurobiol* 1998;54:1-18
 9. Schemann M, Reiche D, Neunlist M: Properties and functional aspects of the enteric nervous system. In Herbert MK, Holzer P, Roewer N: Problems of the Gastrointestinal Tract in Anesthesia, the perioperative Period and intensive Care. Springer Berlin, Heidelberg; 1999:3-11
 10. Wood J D, Alpers D H, Andrews P: Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45:6-16
 11. Bueno L, Pradella F, Ruckebusch Y: Propagation of electrical spiking activity along the small intestine intrinsic versus extrinsic neural influences. *J Physiol* 1979;292:15-26
 12. Dong K, Yu X, Li B, Wen E, Xiong W, et al: Advances in mechanism of post-surgical gastroparesis syndrome and its diagnosis and treatment. *Chin J Dig Dis* 2006;7:76-82
 13. Ouyang A, Sunshine A G, Reynolds JC: Caloric content of a meal affect duration but not contractile pattern of duodenal motility in man. *Dig Dis Sci* 1989;34: 528-536
 14. Camilleri M: Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology* 2006;131:640-658
 15. Yuan C, Foss J: Methylnaltrexone: Investigation of clinical applications. *Drug Dev Res* 2000;50:133-141
 16. Tavani A, Petrillo P, La Regina A, Sbacchi M: Role of mu, delta, kappa opioid receptors in opioid induced inhibition of gastrointestinal transit in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254: 91-97
 17. Thörn S E, Wattwil M, Lindberg G, Säwe J: Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:177-186
 18. Bosscha K, Nieuwenhuijs V, Vos A, et al: Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998;26:1510-1517
 19. Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ: Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. *Ann Pharmacother* 2011;45:916-923
 20. Kim SW, Shin IS, M, Kang HC, Mun JU, Yang SJ, Yoon JS: Mirtazapine for severe gastroparesis unresponsive to conventional prokinetic treatment. *Psychosomatics* 2006;47(5):440-2
 21. Lee T, Ang S, Dambisya Y, et al: The effect of Propofol on human gastric and colonic muscle contractions. *Anesth Analg* 1999;89:1246-1249
 22. Herbert M, Holzer P, Roewer N: Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia, the Perioperative Period, and Intensive Care. Springer Berlin, Heidelberg, London; 1999:28-38
 23. Schurizek B, Kraglund K, Andreasen F, Jensen L: Gastrointestinal motility and gastric emptying following ingestion of diazepam. *Br J Anaesth* 1988;61: 712-719
 24. Herbert M K, 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
 25. Röhm K, Boldt J, Piper S: Motility disorders in the ICU: recent therapeutic options and clinical practice. *Curr Opin Clin Nutr* 2009;12:161-167
 26. Deane A, Chapman M, Fraser R, Bryant L, Burgstad C, Nguyen N: Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill. Implication for treatment. *World J Gastroenterol* 2007;13:3909-3917
 27. Zhao J, Frokjaer B, Drewes A, Ejskaer N: Upper gastrointestinal sensory-motor Dysfunction in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2006;12:2846-2857
 28. Toumadre J, Barclay M, Fraser R, et al: Small intestinal motor patterns in critically ill patients after major abdominal surgery. *J Gastroenterol* 2001;36:2418-2426
 29. Young JA, et al: Funktionen des Magen-Darm-Takts. In Klinke R, Silbernagl S: Lehrbuch der Physiologie, 3. Auflage, Verlag Stuttgart, New York; 1996: 387-433
 30. Ukleja: Altered GI motility in critically ill: current understanding of pathophysiology, clinical impact and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract* 2010;25:16-25
 31. Bauer AJ, Boeckxstaens GE: Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 (Suppl 2): 54-60
 32. Holte K, Kehlet H: Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000;87: 1480-1493
 33. Baig MK: Postoperative ileus: a review. *Dis Colon Rectum* 2004;47:516-526
 34. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE, Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung Hartl WH, Parhofer KG, Kuppinger D, Ernährungsmed 2013;38:e90
 35. Eckart J, Forst H, Buchardi H: Inter-nistische Intensivmedizin (Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität) Verlag Hüthig Jehle Rehm; 2002:9-13
 36. Btaiche I, Lingtak-Neander C, Pleva M, Kraft M: Critical Illness, Gastrointestinal Complications and Medication Therapy during Enteral Feeding in Critically Ill adult patients. *Nutr Clin Pra* 2011; 25:32-49
 37. Chapman M, Nguyen N, Fraser R: Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin in Crit Care* 2007;13:187-189
 38. Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, et al: Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:45-50
 39. Metheny N, Clouse R, Chang Y, Stewart B, et al: Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 2006;34:1007-1015
 40. Iirola T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, Olkkola KT: Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2011; 106:522-527
 41. Fruhwald S, Blaser A, Hasibeder W: State of the art-Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Motilitätsstörungen beim Intensivpatienten. ÖGARI Leitlinien
 42. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al: Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139
 43. Kastrup M, Breuer JP, Braun JP: Implementation strategy for the enteral nutrition of ICU patients. *Anästh Intensivmed* 2012;53:318-329
 44. Lobo D N, Bostock K, Neal K, Parkins A, Rowlands B, Allison S: Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-1818
 45. NICE-SUGAR Study Investigators. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Intensive versus conventional glucose

- control in critically ill patients.
N Engl J Med 2009;360:1283-1297
46. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, et al: Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. Am J Gastroenterol 2009;104:984-991
47. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. Curr Opin Lipidol 2009;20:497-504
48. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL: Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. Crit Care Med 1995; 1184-93
49. Fresenius M., Heck M: Komplikationen der Darmischämie. In: Repetitorium Intensivmedizin 3. Auflage Springer Verlag Heidelberg; 2008:294-296
50. Peters JH, Beishuizen A, Keur MB, Dobrowolski L, Wierdsma NJ, van Bodegraven AA: Assessment of small bowel function in critical illness: potential role of citrullinemetabolism. J Intensive Care Med 2011;26(2): 105-110
51. Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM Jr.: Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. J Surg Res 1982; 1:39-48
52. Palizas F, Dubin A, Regueira T, Bruhn A, Knobel E, et al: Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. Crit Care 2009;13(2):R44
53. Heck M, Fresenius M: Repetitorium Intensivmedizin 4. Auflage. Springer Verlag Heidelberg; 2011:291-293
54. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, et al: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992;339:195-199
55. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, Rohman M, et al: A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. J Am Coll Surg 1996;183:145-154
56. Maynard N, Beale R, Smithies M, Bihari D: Gastric intramucosal pH in critically ill patients. Lancet 1992; 339(8792):550-1
57. Laméris W, van Randen A, van Es HW et al: Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. BMJ 2009;338:b2431
58. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C: Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Med 2012;38:384-394
59. Kress JP, Pohlmann AS, O'Connor MF, Hall JB: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2000;342:1471-1477
60. Fruhwald S, Herk E, Petnehazy T, Scheidl S, Holzer P, Hammer F, Metzler H: Sufentanil potentiates the inhibitory effect of epinephrine on intestinal motility. Intensive Care Med 2002;28:74-80
61. Schwarz NT, Kalff JC, Türler A, Engel BM, Watkins SC, Billiar TR, Bauer AJ: Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus. Gastroenterology 2001;121:1354-1371
62. Fruhwald S, Herk E, Schöll G, Shahbazian A, Hammer HF, Metzler H, Holzer P: Endotoxin pretreatment modifies peristalsis and attenuates the antipropulsive action of adrenoceptor agonists in the guinea-pig small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004;16:213-222
63. Weismüller K, Hofer S, Weigand MA: Perioperative Darmprotektion. Anaesthetist 2012;61:722-727
64. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR: Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials-Ann Surg 2013; 00:1-12
65. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG: Epidural analgesia in gastrointestinal Surgery. Br J Surg 2004; Jul;91(7):828-41
66. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC: The Role of Epidural Anesthesia and Analgesia in Surgical Practice. Ann Surg 2003;238:663-673
67. Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB: Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Review) - Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1
68. Safavi M, Honarmand A: Admission hypomagnesemia impact on mortality

- or morbidity in critically ill patients. *Middle East J Anaesthesiol* 2007; 33:645-460
69. Cheng J, Deng A, Xu J: Elektroenterogramm manifestations and significance in hypokalemia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005;25:7-9
70. Lobo D N, Bostock K, Neal K, Parkins A, Rowlands B, Allison S: Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-1818
71. Röhm K D, Schöllhorn T, Boldt J, et al: Nutrition support and treatment of motility disorders in critically ill patients. Results of a survey on German intensive care units. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:58-66
72. Fruhwald S., Holzer P., Metzler H.: Intestinal motility disturbances in the intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensiv Care Med* 2007;33:36-44
73. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR: Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990;18(7):728-733
74. Stewart R, Park P, Hunt J: Less is more. Improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009;208:725-735
75. Bertolini G, et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of a interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *ICM* 2003;29:834-840
76. Cole L: Early enteral feeding after surgery. *Crit Care Nurs Clin N A* 1999; 11:227-231
77. Kawasaki N, Suzuki Y, Nakayoshi T, Hanyu N, Nakao M, Takeda A, Furukawa Y, Kashiwagi H: Early post-operative enteral nutrition is useful for recovering gastrointestinal motility and maintaining the nutritional status. *Surg Today* 2009;39:225-230
78. Schütz T, Valentini L, Herbst B, Lochs H: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ESPEN guidelines on enteral nutrition – summary
79. Marik P, Zaloga G: Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systemic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-2270
80. McClave S, Martindale R, Vanek V, McCarthy M, Roberts P, et al: Nutrition (A.S.P.E.N.) Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:277
81. Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP et al.: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGCHa, der DGAlb und der DGAVc, Klinische Ernährung in der Chirurgie. *Aktuel Ernähr Med* 2013;38:e155-e197
82. ESPEN - Leitlinien Enterale Ernährung. *Aktuel Ernähr Med* 2006;31:196-210
83. Weimann: Chirurgie und Transplantation. *Aktuel Ernähr Med* 2007;32, Supplement 1:114-123
84. Druml W: Early nutrition schon im Schockraum? *Intensivmed Notfallmed* 2011;48:119-121
85. Droyer J: Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: We need to do better! *J Parent Nutr* 2010;(34): 644-652
86. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B: Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vaso-pressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010 May;19(3):261-8. doi: 10.4037/ajcc2010197. Erratum in: *Am J Crit Care* 2010 Nov;19 (6):488
87. Fresenius M., Heck M: Ernährungstherapie. In: *Repetitorium Intensivmedizin* 3. Auflage Springer Verlag Heidelberg 2011;292
88. Weimann et al: Chirurgie und Transplantation. *Aktuel Ernähr Med* 2007;32 Supplement 1:114-123
89. Berger M: Enteral nutrition in hemodynamic instability. *Intensivmed Notfallmed* 2011;48:117-118
90. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Picard C, ESPEN. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutr: Intensive care. Clin Nutr* 2009;29:387-400
91. Kreymann et al: Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM. *Aktuel Ernähr Med* 2007;32,Supplement 1:1-133
92. Boulton-Jones JR, Lewis J, Jobling JC, Theahon K: Experience of post-pyloric feeding in seriously ill patients in clinical practice. *Clin Nutrition* 2004; 23:35-41
93. Andresen V, Enck P, Frieling T et al: S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2013;51: 651-672
94. Wald A. Appropriate use of laxatives in the management of constipation. *Current Gastroenterology Reports* 2007; 9:410-414
95. Lee-Robichaud H: Lactulose versus Polyethylene Glycol for chronic constipation *Cochrane Database Rev* 2010
96. Röhm KD, Schöllhorn T, Boldt J, et al: Nutrition support and treatment of motility disorders in critically ill patients. Results of a survey on German Intensive care units. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:58-66
97. Nursal T Z, Erdogan B, Noyan T: The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 2007;14:344-348
98. Robert J L, Bryant F, Bryant I: Current and Future Prokinetic Therapy to improventeral feed Intolerance in the ICU Patient. *Nutr Clin Pract* 2010;25: 26-29
99. Karimi Khaledi MJ, Suda KJ, Shelton CM: Tardive dyskinesia after short-term treatment with oral metoclopramide in an adolescent *Int J Clin Pharm* 2012; 34(6):822-824
100. Nguyen NQ, Fraser R J, Bryant LK, Holloway RH: Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35:483-489
101. MacLaren R1, Kuhl DA, Gervasio JM, Brown RO, Dickerson RN, Livingston TN, Swift K, Headley S, Kudsk KA, Lima JJ: 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 Feb;28(2):438-444
102. Rhoney DH, Parker D, Formea CM, Yap C, Coplin W M: Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain injured patients. *Neurol Res* 2002;24:613-620
103. Deehan S, Dobb GJ: Metoclopramide-induced raised intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14:157-160
104. Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, 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
105. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al: Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized controlled trial. *J Trauma* 2002;53:422-425

61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Freitag, 9. Mai 2014, 14.00 - 16.00 Uhr
Congress Center Leipzig, Saal 4 (DAC)

Sintetica®
ESTABLISHED 1921

Satellitensymposium Sintetica GmbH

Renaissance der Spinalanästhesie – Neue Substanzen und ihre klinischen Effekte

Chairman: Prof. Dr. Wulf, Marburg

Begrüßung und Einführung zum Thema

Prof. Dr. Wulf, Marburg

Neue kurzwirksame Substanzen in der SPA

Dr. Schmittner, Mannheim

Chlorprocain-Vorteile für die Spinalanästhesie?

Prof. Dr. Wulf, Marburg

10 Jahre Erfahrung mit Chlorprocain

Dr. Palas, CH Biel

SPA im niedergelassenen Bereich – medizinische und ökonomische Aspekte

Dr. Schüftan, Essen

Zusammenfassung und Ausblick

Prof. Dr. Wulf, Marburg

- 106. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G: Effect of erythromycin and of octreotide on motilin receptor density in the rabbit. *Regul Pept* 1991;32:85-94
- 107. Nguyen N, Fraser R, Bryant L: Plasma erythromycin concentrations predict feeding outcomes in critically ill patients with feed intolerance abstract. *Gastroenterology* 2009;136(suppl 1):A-537
- 108. Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, Ford T, et al: Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist ATI 7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:30-38
- 109. Thomson JS, Quigley EM: Prokinetic agents in the surgical patient. *Am J Surg* 1999;177:508-514
- 110. Fruhwald 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
- 111. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA: 5-HT (4)-Rezeptor-Agonisten:

- ähnlich, aber nicht die gleiche. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(2):99-112
- 112. Chan MK, Law WL: Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2149-2157
- 113. Popescu I, Fleshner PR, Pezzullo JC, et al: The Ghrelin agonist TZP-101 for management of postoperative ileus after partial colectomy: a randomized, dose-ranging, placebo-controlled clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:126-134
- 114. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB: Mu-opioid antagonists for opioid induced bowel dysfunction. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008; CD006332
- 115. Holzer P: Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:616-622
- 116. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, et al: Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358(22):2332-43
- 117. McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D; Pain Med: Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials 2008; 9(6):634-59
- 118. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A: Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Sao Paulo Med J* 2011;129(4):277
- 119. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, et al: Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009;7(1):39-46
- 120. Yu CS, Chun HK, Stambler N, Carpenito J, Schulman S, et al: Safety and efficacy of methylnaltrexone in shortening the duration of post-operative ileus following segmental colectomy: results of two randomized,

placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum* 2011;54(5):570-8

121. Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, Cotton AL, Moss J, Patel PB: Use of methylnaltrexone for the treatment opioid-induced constipation in critical care patients. *Mao Clin Proc* 2012; 87(3):255-259

122. Woo M, O'Connor M, Yuan CS, Moss J: Reversal of opioid-induced gastric dysfunction in a critical ill burn patient after methylnaltrexone. *Anesth Analg* 2008;107(69):1965-1967

123. Becker G, Blum HE: Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009 Apr 4;373(9670):198-206

124. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T: German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine; German Sepsis Society. Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI). *Anaesthesist* 2010;59(4):347-70.

Korrespondenz- adressen

Dr. med.
Martin Eikam



Klinik für Anästhesiologie,
operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Westfälische Wilhelms-Universität
Münster
Albert Schweitzer Campus 1
48149 Münster, Deutschland
Tel.: 0251 83-47255
E-Mail:
martin.eikam@anit.uni-muenster.de

Priv.-Doz. Dr. med.
Christoph Raspe



Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 20
06120 Halle/Saale, Deutschland
Tel.: 0345 5575991
Fax: 0345 5574636
E-Mail: christoph.raspe@uk-halle.de

Erratum

In dem Beitrag „**Differentialdiagnostik der Serumhyperosmolalität**“ (Anästh Intensivmed 2013;54:274-283) wird in der Formel zur Serumosmolalität (S. 275) der Umrechnungsfaktor (mg/dl vs. mmol/l) für Harnstoff mit 2,8 angegeben.

Dieser Faktor ist nicht korrekt, es muss 6 heißen.

Die korrekte Formel lautet:

Plasmaosmolalität [mosmol/kg H₂O] = 1,86 × Serumnatrium [mmol/l] + Blutzucker [mg/dl] / 18 + Serum-Harnstoff [mg/dl] / 6