

STATE OF THE ART - Diagnostik, Prävention und Therapie gastrointestinaler Motilitätsstörungen beim Intensivpatienten

Sonja Fruhwald, Annika Reintam Blaser, Walter Hasibeder

Ao. Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald

Klinische Abteilung für Anästhesiologie für Herz- und Gefäßchirurgie und Intensivmedizin;
Medizinische Universitätsklinik Graz

Dr. Annika Reintam Blaser

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Tartu, Estland

Univ. Prof. Dr. Walter Hasibeder

KH der Barmherzigen Schwestern; Ried im Innkreis

KORRESPONDIERENDE AUTORIN:

Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald

Klinische Abteilung für Anästhesiologie für Herz- und Gefäßchirurgie und Intensivmedizin;
Medizinische Universitätsklinik Graz

sonja.fruhwald@medunigraz.at

GUTACHTER DER LEITLINIE:

Univ. Prof. Dr. Barbara Friesenecker

Univ. Doz. Dr. Martin Dünser

Univ. Prof. Dr. Michael Hiesmayr

Univ. Prof. Dr. Claus Krenn

EDITOR DER LEITLINIE:

Univ. Prof. Dr. Barbara Friesenecker

GÜLTIGKEIT DER LEITLINIE:

3 Jahre, bis längstens 31.12.2015

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITEN
ABKÜRZUNGEN	5
I. PHYSIOLOGIE	7
I.1. STEUERUNG DER MOTILITÄT	7
I.2 MOTILITÄTSMUSTER DES GI-TRAKTES	8
II.PATHOPHYSIOLOGIE GASTROINTESTINALER MOTILITÄTSSTÖRUNGEN	13
II.1. PATHOPHYSIOLOGISCHE URSACHEN	13
II.2. EINTEILUNG NACH LOKALISATION	14
II.2.1. OBERE GI PARALYSE	14
II.2.2 UNTERE GI PARALYSE	16
III) DIAGNOSTIK DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄTSSTÖRUNGEN	18
III.1. DIE ANAMNESE	18
III.2. DIE KLINIK	18
III.3. DIAGNOSTISCHE METHODEN	20
III.3.1 BARIUMUNTERSUCHUNGEN	20
III.3.2. SZINTIGRAPHIE	20
III.3.3. ISOTOPEN ATMUNGSTESTE	21
III.3.4. PARAZETAMOL ABSORPTION	21
III.3.5. WEITERE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	22

III.3.6 LABORPARAMETER	23
IV) THERAPIE	25
IV.1. PROPHYLAKTISCHE/UNTERSTÜTZENDE MAßNAHMEN	25
IV.1.1. ANALGOSEDIERUNG	25
IV.1.2. VERMEIDUNG ÜBERWÄSSERUNG / KORREKTUR ELEKTROLYTE UND SÄURE-BASENHAUSHALT	26
IV 1.3. LAXANTIEN	27
IV.1.4. PERIDURALANÄSTHESIE	29
IV.1.5. FRÜHMOBILISATION	29
IV.1.6. FRÜHE ENTERALE ERNÄHRUNG	29
IV.2. ZIELORIENTIERTE THERAPIEN	30
IV.2.1. PROKINETISCHE THERAPIE	30
IV.2.2. OPIOIDREZEPTORANTAGONISTEN	32
IV.2.3. DEKOMPRESSIIONSTHERAPIE	34
V. SCHLUSSFOLGERUNGEN	34
ANHANG	
TABELLE 10: Unterstützende und zielorientierte Therapiemaßnahmen in der Behandlung GI-Motilitätsstörungen	35
ABBILDUNG Management der Gastroparese/oberen GI-Paralyse	38
ABBILDUNG Management bei Verdacht auf untere GI Paralyse	39
ABBILDUNG Management bei Verdacht auf Ogilvie's Syndrom	40
LITERATUR	41

ABKÜRZUNGEN:

CCK	Cholezystokinin
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
ENS	Enterales Nervensystem
Gabla	Gallenblase
GI	Gastrointestinal
GLP-1	Glukagonlike Peptide 1
GLP-2	Glukagonlike Peptide 2
MMC	Migrating Motor Complex
MNTX	Methylnaltrexon
NO	Stickstoffmonoxyd
PEG	Polyäthylenglykol
PPI	Protonenpumpenhemmer
PYY	Protein YY
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Kritisch kranke Patienten leiden häufig an Störungen der GI Motilität. Diese können den GI-Trakt in seiner Gesamtheit oder auch nur einzelne Bereiche betreffen. So unterscheidet man eine obere GI Paralyse (Magen- und Dünndarm) von einer unteren GI Paralyse (Colon). Die Suche nach möglichen Ursachen umfasst neben der Anamnese (z.B. vorbestehende Erkrankungen des Verdauungsapparates oder Metabolismus), eine genaue Kenntnis der aktuellen Pathologie (Schädelhirntrauma, Multiorganversagen, Sepsis, etc.) sowie die kritische Evaluierung negativer Effekte der laufenden intensivmedizinischen Therapie (z.B: Analgosedierung, Katecholamintherapie) auf die GI-Motilität.

Aufgrund mangelnder verwertbarer diagnostischer Methoden für die Intensivmedizin bleibt die klinische Beurteilung wohl das wichtigste Werkzeug zum Nachweis einer GI Paralyse auf der Intensivstation.

Zur Behandlung gastrointestinaler Motilitätsstörungen stehen therapeutisch neben prophylaktischen Maßnahmen auch zielgerichtete Interventionen zur Verfügung. Ziel all dieser Maßnahmen ist es, GI Motilitätsstörungen zu verhindern oder zu mildern. Damit können die Folgen – verzögerter Kostaufbau, unzureichende Nahrungsaufnahme, bakterielle Translokation und Infektionen - die nicht nur das subjektive Befinden des Patienten beeinträchtigen, sondern auch für eine erhöhte Morbidität und Mortalität unserer kritisch kranken Patienten verantwortlich sind, verhindert werden.

Die nachfolgende Übersicht stellt Ursachen, Symptome und pathophysiologische Hintergründe der GI Motilitätsstörungen dar. Darüber hinaus soll eine Beschreibung der diagnostischen Möglichkeiten und der derzeit verfügbaren Therapieoptionen dem klinisch tätigen Arzt helfen, das Problem der GI Motilitätsstörung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

I) PHYSIOLOGIE

Die physiologische Aufgabe des GI-Traktes ist es Nahrung aufzunehmen, Nährstoffe und Wasser zu resorbieren und nicht verwertbare Nahrungsbestandteile auszuschleiden. Außerdem ist der GI Trakt das größte Immunorgan des menschlichen Körpers. Seine enorme Epitheloberfläche (200-300 m²) bildet einen Schutzwall sowohl gegen toxische, antigene und pathogene Nahrungsbestandteile, als auch gegen die als potentiell gefährlich anzusehende Darmmikroflora [1].

I.1. STEUERUNG DER MOTILITÄT:

Um diese Funktionen zu gewährleisten verfügt der GI Trakt über das ausgedehnteste neurogene Netzwerk (ca. 10⁸ Zellen) außerhalb des ZNS. Das ENS ist in der Lage, wie selbständig agierendes „Gehirn des Darmes“, Verdauungsvorgänge unabhängig vom ZNS zu steuern. Verschiedene Verdauungsprogramme/Motilitätsmuster werden nach Bedarf abgerufen und ausgeführt [1]. Das ENS, das zwei Nervenplexus umfasst, reguliert die Aktivität der Darmwandmuskulatur. Der Plexus submucosus (Meissner Plexus) ist zwischen Mukosa und Ringmuskulatur und der Plexus myentericus (Auerbach Plexus) zwischen Ring- und Längsmuskulatur lokalisiert. Motorneurone erzeugen über verschiedene Neurotransmitter hemmende oder stimulierende Einflüsse auf die Darmmuskulatur (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Übersicht über hemmende und stimulierende Neurotransmitter des ENS

Hemmende Neurotransmitter	Stimulierende Neurotransmitter
NO	Acetylcholin
Vasoactive Intestinal Peptide	Substanz P
Calcitonin Gene-Related Peptide	Serotonin
Adenosin	Cholecystokinin
Galanin, Dynorphin	

I.2 MOTILITÄTSMUSTER DES GI-TRAKTES:

Im GI Trakt können zwei große Motilitätsmuster unterschieden werden: die **digestive Motilität** (postprandiales Motilitätssmuster) und die **interdigestive Motilität** (Nüchternmotilität).

Mit der oralen Nahrungsaufnahme durchbricht die digestive Motilität die Nüchternmotilität. Hierbei wird nach dem aktiven Schluckvorgang die Nahrung über den Ösophagus in den Magen transportiert. Der Fundus wird durch einen reflektorischen Abfall des Muskeltonus im Fundus vorgedehnt. Damit ist dieser Teil des Magens in der Lage den Speisebrei aufzunehmen und zu speichern, ohne dass es zu einem intraluminalen Druckanstieg kommt. Dieser Vorgang wird als „**Akkommodation**“ bezeichnet. Als ursächlich für die Akkommodation werden die Freisetzung von Serotonin, die Aktivierung nitreger Rezeptoren und - entsprechend tierexperimenteller Studien - auch vago-vagale Reflexe angesehen [2-4]. Der Fundus wird aber auch durch Hormone beeinflusst. Relaxierend auf den Fundus wirken: CCK, Sekretin, Vasoaktives Intestinales Peptid, Gastrin, Somatostatin, Dopamin, Gastrin-Releasing Peptide und Glukagon. Hingegen steigert Motilin die tonischen Kontraktionen des Fundus [5].

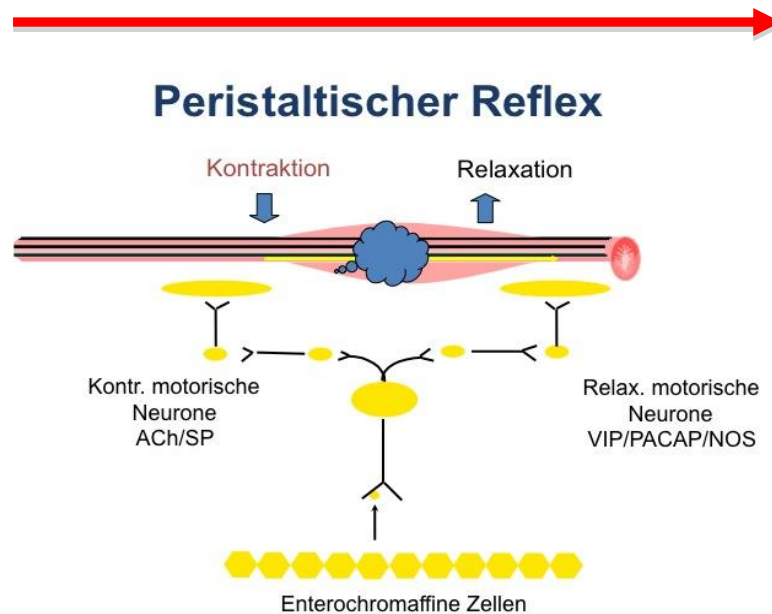
Tabelle 2 zeigt die Wirkungen verschiedener GI Hormone, den Einfluss unterschiedlicher Medikamente sowie bekannte Veränderungen, die im Krankheitsverlauf von Intensivpatienten auftreten können.

HORMON	WIRKUNG	EINFLUSS/PROBLEME BEIM INTENSIVPATIENT
GASTRIN	gastrale Säureproduktion ↑ GI-Motilität↑ (Dünndarm, Gaba) Regulation Mukosawachstum	Effekte einer PPI Therapie werden immer wieder vermutet/befürchtet, Studien sind ausständig
MOTILIN	gastrale Motilität ↑ MMC ↑	Beim POI kommt es zu einer→ Rezeptordownregulation Erythromycintherapie (=Motilinagonist)
CCK	Dünndarm+Colonmotilität↑ Gaba Kontraktion ↑ Pankreassekretion ↑ Gastrale Säureproduktion ↓ (durch Verdrängung von Gastrin vom Rezeptor)	CCK ↑ bei ernährungsintoleranten Intensivpatienten
SEKRETIN	gastrale Säureproduktion und Motilität ↓ Pankreas und hepat. Bicarbonat Sekretion ↑	
NEUROTENSIN	Säureproduktion ↓ Magen + Dünndarmmotilität ↑ proinflammatorisch	
PYY	Magenentleerung verzögert GI-Transitzeit ↑	↑ bei Ernährungsintoleranz
GLP-1	Magenentleerung ↓	Vermindert glykämische Antwort auf postpylorische Ernährung
GLP-2	Absorption verbessert Mesenterica Blutfluss verbessert	
GHRELIN	Appetit ↑ Magenentleerung ↑	Serum-Konzentration bei Intensivpatienten erniedrigt

Im Fundus findet auch der erste Kontakt zwischen dem Speisebrei, Pepsin und der Magensäure statt – die Verdauung wird eingeleitet. Die Entleerung des Fundus erfolgt über fraktionierte, tonische Kontraktionen welche den Speisebrei ins Antrum weiterrücken. Erst im Bereich von Corpus und Antrum beginnen kräftige peristaltische Kontraktionen den Speisebrei in Richtung Pylorus zu befördern. Wenn sich der Pylorus öffnet, können Flüssigkeiten und Nahrungspartikel < 2 mm Durchmesser passieren. Größere Partikel werden von Retropulsionbewegungen wieder ins Antrum zurückgetrieben und zirkulieren solange bis sie, bei entsprechender Größe, den Pylorus passieren können. Der proximale Anteil des Duodenums ist ebenfalls zur Akkommodation fähig und nimmt wiederholt begrenzte Mengen des Chymus aus dem Magen auf.

Die normale Magenentleerung, ein in hohem Maße reflexgesteuerter Prozess und bedarf einer komplexen Interaktion zwischen Magen und proximalem Dünndarm [6]. Einer dieser Reflexe, der „gastro-gastrale Reflex“, reguliert die Entleerung des Speisebreies aus dem Fundus um eine „Überschwemmung“ des Corpus und des Antrums mit Speisebrei zu verhindern. Der „duodeno-gastrale Reflex“ reguliert entsprechend der Akkommodationsfähigkeit des Duodenums die Menge an Speisebrei, die den Pylorus passieren darf. Weitere im Dünndarm beobachtbare Bewegungsmuster sind Pendelbewegungen und Segmentationsbewegungen sowie die propulsive Peristaltik. Der Speisebrei wird dadurch durchmischen und in engen Kontakt mit der Schleimhaut gebracht. Die propulsive Peristaltik befördert den Speisebrei zentimeterweise weiter um die gesamte Resorptionsfläche des Dünndarmes zur Aufnahme von Nahrungsbestandteilen auszunutzen. Stimuliert wird die propulsive Peristaltik durch Mechanorezeptoren in der Darmwand. Durch Stimulation dieser Mechanorezeptoren erschlafft die Längsmuskulatur, der Speisebrei wird durch Relaxation der analwärts gelegenen, und Kontraktion der oralwärts gelegenen Ringmuskulatur weiterbewegt (**ABBILDUNG 1**).

ABBILDUNG 1: Schematische Darstellung des peristaltischen Reflexes.



Im Dünndarm gibt es noch zwei weitere Reflexbögen, die als „*JEJUNAL BRAKE*“ und „*ILEAL BRAKE*“ bezeichnet werden. Beide Reflexe verlängern die Transitzeit um eine ausreichende Resorption der in der Nahrung enthaltenen Fette zu gewährleisten [7,8].

Vom Dünndarm aus gelangt der Chymus ins Colon. Im Caecum, Colon ascendens und im proximalen Colon transversum übernehmen Bakterien Verdauungsaufgaben, außerdem wird der Chymus durch Wasser- und Elektrolytresorption zunehmend eingedickt. Dabei ist die Transitzeit des Chymus vor allem vom Gehalt und der Art der Fasern in der Nahrung abhängig. Passagezeiten bis zu 72 h zeigen, dass bei der Colonmotilität nicht die Propulsivität, sondern die Speicherung des Darminhaltes im Vordergrund steht. Nur 1-2 mal täglich kommt es zu sog. Massenbewegungen, ausgehend vom Colon transversum in Richtung Sigmoid. Eine Defäkation wird ausgelöst wenn durch eine Massebewegung Stuhl ins Rektum gelangt und der ausgelöste Stuhldrang nicht durch bewusstes zurückhalten unterdrückt, sondern über sakrale Reflexe eine Entleerung ausgelöst wird.

Das Muster der interdigestiven Motilität (Nüchternmotilität) wurde erstmals von Szurszewski 1969 bei Hunden beschrieben und 1977 von Vantrappen am Menschen bestätigt [9]. Die

Nüchternmotilität ist ein aus drei Phasen bestehender Komplex – dem MMC - der mehrere Stunden nach einer Mahlzeit einsetzt (**TABELLE 3**).

TABELLE 3: Die 3 Phasen des MMC

MMC	Phase I: völlige Ruhe
	Phase II: irreguläre Kontraktionen
	Phase III: propulsive Peristaltik

Die Länge des MMC ist nicht nur speziesabhängig unterschiedlich, auch beim Menschen sind starke interindividuelle Schwankungen vorhanden. Die propulsive Peristaltik der Phase III unterscheidet sich grundlegend von der propulsiven Peristaltik der digestiven Motilität. Sie wird nicht durch Dehnung der Darmwand initiiert, sondern ist ein vom ENS initiiertes Motilitätsmuster welches sich über den gesamten Dünndarm ausbreitet. Als Schrittmacherzellen fungieren die interstitiellen Zellen von Cajal, welche die Slow Waves (phasisch wiederkehrende Depolarisationen) erzeugen. Die Cajalzellen bilden ein Netzwerk innerhalb des GI Traktes, sie sind mit den Nervenzellen, den Muskelzellen aber auch untereinander verbunden. Neurotransmitter beeinflussen über inhibitorische Motorneurone die Erregbarkeit der Muskulatur, sodass nicht jede Slow Wave eine Kontraktion auslösen kann. Auf diese Art werden die Erregungswellen der Slow Waves koordiniert und ein basaler Rhythmus der GI Motorik hergestellt. Durch zwischen den Slow Waves befindlichen Phasen geringerer Erregbarkeit wird eine spastische Kontraktur verhindert. Die Frequenz und Amplitude langsamer Wellen kann über Rezeptoren enteraler Neurotransmitter an den Cajal Zellen moduliert werden. Im Durchschnitt liegt die Frequenz der Slow Waves im Magen bei 3 Wellen/Minute; im Dünndarm sind sie mit 12/Minute deutlich frequenter.

Die Aufgabe des MMC – er wird deshalb auch der „Housekeeper“ genannt - ist die Reinigung des Darmes von Speiseresten, um eine bakterielle Überwucherung mit der Gefahr der bakteriellen Translokation zu verhindern [10]. Hierbei werden in der Phase II im Darm verbleibende Speisereste gesammelt und im Rahmen der Phase III – einer vom Magen über den gesamten Dünndarm verlaufenden peristaltischen Welle - zum Colon transportiert. Typisch für die Nüchternmotilität ist ein zirkadianer Rhythmus welcher vermutlich von extern gesteuert wird: tagsüber dominieren die Phasen I und II, während in der Nacht die Phase III häufiger wird.

II. PATHOPHYSIOLOGIE GASTROINTESTINALER MOTILITÄTSSTÖRUNGEN

Die pathophysiologischen Mechanismen der GI Paralyse sind komplex und in ihrer Genese meist multifaktoriell [11-13]. Den Motilitätsstörungen liegen verschiedene Ursachen zugrunde, zum Beispiel Veränderungen der neuronalen Übertragung im enterischen Nervensystem oder direkte Schädigungen der kinetischen Funktion der Myozyten in der Darmwand [14]. Typischerweise zeigen beim Intensivpatienten sowohl das digestive als auch das interdigestive Motilitätsmuster schwere Störungen.

II.1. ALLGEMEINE PATHOPHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN

Störungen der interdigestiven Motilität sind vielfältig. So beginnt der MMC häufig nicht mehr im Antrum, sondern erst im Duodenum [12]. Damit wird der Magen völlig von der Reinigungsfunktion der Nüchternmotilität ausgenommen. Weiters kommt es zu Störungen des Phasenablaufes des MMC. Die Phase I ist verlängert und nimmt an Dauer zu. Die Phase III ist ebenfalls in ihrer Dauer und Frequenz gestört und verläuft häufig retrograd. Dieser retrograde Verlauf hat zur Folge, dass die gesammelten Speisereste des Dünndarmes nicht mehr ins Colon entleert, sondern mit der retrograd verlaufenden Phase III des MMC in Richtung Magen zurück befördert werden. In weiterer Folge könnten Speisereste bakteriell überwuchern und im Falle einer Aspiration oder bakteriellen Translokation großen Schaden anrichten.

Störungen der digestiven Motilität beginnen bereits mit der Nahrungsaufnahme. Normalerweise löst die Nahrungsaufnahme einen Wechsel von der Nüchternmotilität in das - digestive Motilitätsmuster aus. Beim kritisch Kranken kann dieser Wechsel vollständig fehlen, die Nüchternmotilität wird trotz Nahrungsaufnahme nicht unterbrochen, ein Motilitätsmuster ähnlich dem MMC Phase III, aber höher frequent als normal, läuft weiter [12,15]. Die Ernährung wird von dieser peristaltischen Welle schnell ins Colon befördert, und kann aufgrund der hohen Osmolarität eine Diarrhö auslösen (= motorische Diarrhö). Die Ursachen dieser GI Motilitätsstörung sind nicht vollständig bekannt. Es wird vermutet, dass dieser Wechsel des Motilitätsmusters beim kritisch Kranken erst ab einer höheren Kalorienmenge als beim Gesunden initiiert wird [16,17]. Eine andere Ursache könnte eine so schwere Störung des enterischen Nervensystems und damit der Motilität sein, dass dieser Wechsel nicht mehr stattfinden kann.

Eine stärkere, bzw. länger anhaltende Sympathikusaktivität (Katecholaminstress) führt zu einem Ungleichgewicht Sympathikus und Parasympathikus und damit zu Störungen der Motilität [14]. Folge der Sympathikusaktivierung können auch Veränderungen der Splanchnikusperfusion mit ischämischen Schädigungen in der Darmmukosa sein [14].

Zytokine, welche bei septischen Zuständen freigesetzt werden (Inflammation; v.a. NO und Prostaglandine, aber auch IL-6, IL-1 und TNF- α), behindern direkt die Funktion der intestinalen Myozyten und hemmen die enterale neuromuskuläre Transmission [18].

Ein Darmwandödem (z.B. Hypervolämie durch Volumenüberladung, bei Trikuspidalinsuffizienz und/oder „Capillary Leak“ Syndrom) beeinträchtigt die GI Motilität und kann eine bakterielle Translokation begünstigen.

Weiters wurden Störungen der hormonellen Steuerung beschrieben. Die genauen Mechanismen sind noch unbekannt. Was aber gezeigt werden konnte sind erhöhte Konzentrationen von CCK und PYY und ein klarer Zusammenhang zwischen diesen erhöhten Konzentrationen und einer Gastroparese, bzw. Ernährungsintoleranz [19,20].

II.2 EINTEILUNG NACH DER LOKALISATION GASTROINTESTINALER MOTILITÄTSSTÖRUNGEN

Die GI Paralyse kann in eine obere und untere GI Paralyse eingeteilt werden. Mögliche mechanische Obstruktionen sollten jedoch unbedingt ausgeschlossen werden, bevor man die Diagnose einer GI Paralyse stellt.

II.2.1 DIE OBERE GI PARALYSE

Die obere GI Paralyse beinhaltet sowohl Störungen der Nüchternmotilität (behinderter MMC) als auch der digestiven Motilität des Magens und des Dünndarmes. Beide Bereiche weisen eine enge neurale und hormonelle Kommunikation miteinander auf, weshalb es pathophysiologisch korrekt ist, diese beiden Anteile des GI-Traktes in einer oberen GI Paralyse zusammenzufassen. Klinisch erkennbar ist die obere GI Paralyse aber vor allem als Gastroparese. Der fehlende Wechsel zur digestiven Motilität, eine reduzierte Akkommodationsfähigkeit des Fundus, eine primäre motorische Dysfunktion mit antraler

Hypomotilität und Pylorus Spasmen verzögern die Magenentleerung [12,13,15]. Eine herabgesetzte Akkommodationsfähigkeit des Duodenum mit Hemmung der Magenentleerung über den duodeno-gastralen Reflex, sowie retrograd verlaufende segmentale Kontraktionen des Dünndarms führen zu einer Limitierung der Magenentleerung welche beim Gesunden ca. 3-4 kcal/min beträgt [13]. Die Ausprägung einer Dünndarmparalyse per se ist klinisch schlecht einzuschätzen.

Als Ursachen der Gastroparese kommen Vorerkrankungen, die aktuelle Erkrankung und/oder die momentane intensivmedizinische Therapie in Frage. In Tabelle 4 werden die häufigsten Ursachen genannt.

TABELLE 4

Begleiterkrankungen als Ursache einer (permanenten) Gastroparese

Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, funktionelle Dyspepsie, Postvagotomie-Syndrom, Systemischer Lupus Erythemadodes, Myopathien, neurolog. Erkrankungen (z.B: Mb. Parkinson)

Akute Erkrankungen als Auslöser einer Gastroparese:

Schädel-Hirntraumen, Abdominalchirurgie, Infektionen (z.B: akalkulöse Cholezystitis), Sepsis/SIRS, Verbrennungen, Hyperglykämie, Elektrolytstörungen, Azidose, Schmerzen

Intensivmedizinische Therapie als Auslöser einer Gastroparese:

Opioide, α_2 -Agonisten (Clonidin und Dexmedetomidin), Katecholamine, β -Blocker, Anticholinergika, Sedativa, Hypnotika, Muskelrelaxantien

Beatmung, Nierenersatztherapie, ECMO

II.2.1 DIE UNTERE GI PARALYSE

Der Ausdruck "untere GI Paralyse" bezeichnet die Paralyse des Colons und ist die Unfähigkeit des Darmes Stuhl abzusetzen. Dafür wurde in den meisten Studien ein Cut Off von 3 Tagen ohne Stuhlgang benützt [21,22]. Der Ausdruck "Paralytischer Ileus" wird häufig synonym verwendet, bezeichnet aber eigentlich keinen spezifischen Anteil des GI Traktes, kann also Dünndarm oder Colon betreffen [23]. Außerhalb der Intensivstationen sind die Ausdrücke "Konstipation", "Obstipation" und "Verstopfung" verbreitet, und beinhalten eine erschwerte und zu seltene Darmentleerung (harter Stuhl, schmerzhafte Defäkation, Stuhl < 3x/Woche). Weil obengenannte Symptome bei Intensivpatienten nicht ausreichend beurteilbar sind sollten diese Ausdrücke vermieden werden. Die Ursachen für Funktionsstörungen des Colons sind beim kritisch Kranken weniger bekannt. Neben einer Dysmotilität, steigendem intraluminalen Druck, dilatiertem Darmlumen und Verlust der Synchronisation führen Störungen der intraluminalen Sekretion nicht nur zu einer Hypomotilität sondern auch zu einer Eindickung des Stuhles [23].

TABELLE 5: Mögliche Ursachen der unteren GI Paralyse

Ursachen der unteren GI Paralyse modifiziert nach [14]

- Medikamenten: Opioide, Katecholamine, α_2 -Agonisten
- Infektionen, Sepsis, SIRS, entzündliche Darmerkrankungen
- Durchblutungsstörungen (mesenteriale Ischämie - okklusiv, nicht okklusiv oder im Rahmen einer Splanchnikusminderperfusion)
- intraabdominelle Hypertonie oder abdominelles Kompartmentsyndrom
- metabolische Ursachen (Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz)

Die schwerste Form der Dickdarmdilatation bei unterer GI Paralyse ist das Ogilvie Syndrom = akute Pseudoobstruktion des Colons [24]. Dabei findet sich eine Dilatation im Bereich Coecum, Colon ascendens und Colon transversum. Der Durchmesser des Coecums ist dabei > 9 cm. Dies beinhaltet ein hohes Risiko für Ischämie und Perforation und ist potentiell lebensbedrohlich [25].

III) DIAGNOSTIK DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄTSSTÖRUNGEN

Neben der klinischen Untersuchung gibt es mehrere diagnostische Optionen, die in ihrem Stellenwert für den Intensivpatienten unterschiedlich gewichtet werden müssen.

III.1. DIE ANAMNESE

Bei der Diagnostik von GI Motilitätsstörungen steht am Anfang der Untersuchung eine genaue Anamnese:

- Warum wurde der Patient auf der Intensivstation aufgenommen?
- Welche Begleiterkrankungen liegen vor?
- Welche Medikamente erhält der Patient?

Mit diesen Informationen kann bereits eine GI Motilitätsstörungen mit hoher Wahrscheinlichkeit vermutet werden bzw. es kann der wahrscheinliche Verlauf einer inzipienten Störung vorhergesagt werden. (z.B. passager als Folge der akuten Erkrankung oder chronisch aus der Art der Begleiterkrankungen).

III.2. DIE KLINIK

Der nächste Schritt ist die klinische Beurteilung der GI Funktionsstörung. Dabei können bestimmte Symptome eindeutig dem oberen oder unteren GI Trakt zuordnen werden.

Zu den typischen Symptomen der oberen GI-Paralyse zählen Übelkeit, Erbrechen, frühzeitiges Sättigungsgefühl und gesteigerte Restmengen aus der Magensonde [26].

Als eindeutiges Symptom der unteren GI-Paralyse ist eigentlich nur das fehlende Abgehen von Winden und das fehlende Absetzen von Stuhl für mehr als 3 Tage zu nennen [27].

Zahlreiche andere Symptome können weder eindeutig einer Funktionsstörung des oberen noch des unteren GI Trakt zugeordnet werden, bzw. sind in beiden Fällen nachweisbar:

- geblähtes Abdomen

- fehlende Darmgeräusche
- Druckdolenz
- intraabdominelle Hypertonie
- palpatorische Auffälligkeiten

Keines der angeführten Symptome ist per se spezifisch für die Diagnosestellung einer Motilitätsstörung und die Symptome korrelieren schlecht mit dem Schweregrad der Gastroparese [28]. Erst wenn man alle Befunde in ihrer Gesamtheit beurteilt, können die ursächlichen Probleme erkannt und zugeordnet werden:

Übelkeit und Erbrechen ist nicht nur Symptom einer Gastroparese, bzw. einer Störung des oberen GI Traktes. Beide Symptome können in der postoperativen Phase Ausdruck einer PONV oder einer Opioid Intoleranz sein. Weiters sind sie ein häufiges Symptom neurologischer (z.B: Erkrankungen mit einem erhöhten intracraniellen Druck), aber auch zahlreicher metabolischer und endokrinologischer Erkrankungen.

Das Abgehen von Winden ist besonders in der postoperativen Phase nicht sehr aussagekräftig, da keine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Flatus und der Dauer des postoperativen Ileus nachgewiesen werden konnte.

Darmgeräusche werden regelmäßig auf der Intensivstation evaluiert Allerdings ist dieser Befund mit mehr Fragen als Antworten vergesellschaftet [27]. Die Entstehung der Darmgeräusche – aus welcher Region des GI Traktes sie kommen, wodurch sie entstehen, ist ungeklärt [27]. Weiters gibt es keine Einigkeit darüber wie der Untersuchungsgang der Auskultation durchgeführt werden soll (Lokalisationen, Dauer, vorherige taktile Stimulation erlaubt) [29]. In einem aktuellen Experten Panel wird folgendes Vorgehen empfohlen: Die Auskultation sollte mindestens für eine Minute in je zwei Quadranten des Abdomen durchgeführt werden. Dieses Vorgehen sollte innerhalb relativ kurzer Zeit (ca. 30-60 Minuten) wiederholt werden. Sind wiederholt keine Darmgeräusche hörbar ist eine Stimulation durch Palpation des Abdomens durchzuführen [27]. Ein vollständiges Fehlen von Darmgeräuschen bei wiederholter Auskultation ist ein Indikator für eine GI Motilitätsstörung. Umgekehrt darf bei vorhandenen Darmgeräuschen nicht auf eine normale GI Motilität geschlossen werden [27].

Restmengen über die Magensonde: Die aspirierten Restmengen sind eine Mischung von enteral applizierter und noch nicht aus dem Magen eliminiertes Ernährung sowie Speichel, gastraler Sekretion und duodenalem Reflux [30]. Die Sekretion des GI Traktes kann mit tageszeitlichen Schwankungen eine Gesamtmenge von 4,5 Liter ausmachen [30]. Selbst bei normaler Funktion des oberen GI-Traktes wird die beim Intensivpatienten aspirierte Restmenge somit neben tageszeitlichen Schwankungen und der verwendeten Spritze auch von der Position der Sonde beeinflusst.

III.3. DIAGNOSTISCHE METHODEN

Aus dem bisher Gesagten geht klar hervor, dass die beschriebenen diagnostischen Methoden unzuverlässig und als Einzelbefunde nicht aussagekräftig sind. Neben der klinischen Untersuchung und der Restmengenbestimmung wurden deshalb verschiedene diagnostische Methoden entwickelt um GI Motilitätsstörungen zu evaluieren. Generell sind die Anforderungen an solche (neuen) Methoden hoch: Sie sollten zuverlässig, gut reproduzierbar und aussagekräftig sein. Bei der Beurteilung der Magenentleerung sollte die Entleerung fester und flüssiger Nahrung differenziert werden können. Ein geringer Zeit- und Geräteaufwand wären daneben genauso zu fordern, wie ein geringes Nebenwirkungsprofil [26]. Gerade weil diese Forderungen von den heute zur Verfügung stehenden Methoden nicht erfüllt werden können, finden sie im klinischen Alltag keine Anwendung.

III.3.1 DER BARIUMBREI

Bariumbrei/Bariumburger waren eine der ersten Möglichkeiten die Magenentleerung zu beurteilen [31]. Die Methode findet aufgrund ihrer Unzuverlässigkeit und der obstipierenden Wirkung von Barium verlassen.

III.3.2 DIE SZINTIGRAPHIE

Der Gold Standard der Diagnostik von Magenentleerungsstörungen ist die Szintigraphie. Mit einer standardisierten Testmahlzeit nimmt der Patient nicht resorbierbare Radionukleide ($^{111}\text{Indium-Diethyltriaminpentaacetat}$, oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$) auf. Nach einer

initialen Ruhephase, auch „Lag- Phase“ genannt, beginnt die Magenentleerung. Lag-Phase und „Half-Emptying time“ ($t_{1/2}$), die Halbwertszeit der Magenentleerung, sind zwei typische Parameter, die mit der Szintigraphie evaluiert werden [32]. Von einer Gastroparese spricht man, wenn nach 2 Stunden noch mehr als 60% des initialen Mageninhaltes retiniert sind bzw. wenn nach 4 Stunden noch mehr als 10% des initialen Mageninhaltes nicht entleert wurden [33]. Die Szintigraphie ist aufgrund der geringen Verfügbarkeit verbunden mit der langen Untersuchungsdauer für kritisch Kranke nicht geeignet.

III.3.3 ISOTOPEN ATMUNGSTESTE

^{13}C -Atemtest: ^{13}C -Oktansäure oder ^{13}C -Acetat wird mit einer Testmahlzeit verabreicht, im Dünndarm resorbiert, in der Leber zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert und über die Lunge abgeatmet [34,35]. Zum Nachweis werden in regelmäßigen Abständen Atemproben zu jeweils ca. 300 ml entnommen und mittels eines Infrarotspektroskops ausgewertet. Aus der Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ Abatmung kann auch hier auf die „Lag-Phase“ und die „Half-Emptying time“ rückgeschlossen werden. Studien haben eine gute Korrelation mit der Szintigraphie gezeigt [34,36,37]. Unter der Verwendung von Laktulose kann auch die oro-caecale Transitzeit evaluiert werden. Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse ist eine normale Resorption der Testnahrung im Dünndarm, eine normale Funktion von Leber und Lunge und die Fähigkeit des Patienten, die Atemproben über den erforderlichen Untersuchungszeitraum abzugeben. Der Einsatz beim kritisch Kranken ist durch die große Belastung für die Patienten und die Verfügbarkeit der Untersuchungsmethode ebenfalls schlecht geeignet

III.3.4. PARACETAMOL RESORPTION

Die Bestimmung der Paracetamol-Resorption (oder Acetaminophen-Resorption) erlaubt eine indirekte Bestimmung der Magenentleerung. Die Methode beruht auf der Tatsache, dass Paracetamol erst im Dünndarm resorbiert wird. Daher kann die Zeit bis zum Nachweis der Substanz im Plasma indirekt mit der Magenentleerung von Flüssigkeiten gleichgesetzt werden [38,39,40]. Die Paracetamol-Methode ist einfach durchzuführen, kostengünstig, aber sehr zeitaufwendig und mit vielen Blutabnahmen in kurzen Zeitabständen verbunden. Problematisch war über lange Zeit die fehlende Standardisierung der Untersuchung. In

einer aktuellen Übersicht von Willems wurde dieses Manko behoben und eine Standardisierung betreffend der Nüchternphase vor der Untersuchung, der Zusammensetzung der Testnahrung, und der zu verabreichenden Paracetamoldosis vorgeschlagen [41]. Als Nachteil dieser Methode ist die Tatsache zu werten, dass in einer experimentellen Studie ein hemmender Effekt von Paracetamol selbst auf die Motilität nachgewiesen wurde [42]. Es wird also eine Substanz mit potentiell negativem Einfluss auf die Motilität verwendet um die Magenentleerung zu evaluieren.

III.3.5. WEITERE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Im Rahmen der Magnet Resonanz Spektroskopie wird Gadolinium verwendet um die Verteilung des Speisebreivolumens zu beurteilen und das totale Magenvolumen zu berechnen [32,43].

Die Bestimmung der Transitzeit mittels röntgendichter Marker wurde 1969 erstbeschrieben und hat sich aufgrund der einfachen Durchführung (repetitive Röntgenaufnahmen zur Beurteilung der Passage) weit verbreitet [44].

Die Kapseltelemetrie stellt ein relativ neues Verfahren dar. Die verschluckte Kapsel zeichnet den intraluminalen pH, die Temperatur und in begrenztem Maße auch die peristaltische Aktivität des GI-Traktes auf (SmartPill USA, www.smartpillcorp.com). Neben der Dünndarm- und der oro-caecalen Transitzeit kann über einen Anstieg des intraluminalen pH die Passage der Kapsel vom Magen ins Duodenum angezeigt werden [32, 45].

Funktionelle Untersuchungsmethoden stellen die Elektrogastrographie (EGG) und die Manometrie dar [46].

Neben den eben beschriebenen Untersuchungsmethoden erweisen sich die Refraktometrie und die Sonographie als möglicherweise sinnvolle und vor allem praktikablere Methoden. Mit dem Refraktometer wird der Brechungsindex einer Flüssigkeit erfasst. Je mehr enterale Ernährung sich in der aus dem Magen abgesaugten Restmenge befindet, umso größer ist der Grad der Lichtbrechung im Refraktometer – der sogenannte Brechungsindex oder Brix Index. In aktuellen Studien konnte eine Korrelation der Lichtbrechung mit der Restmenge nachgewiesen werden [47,48]. Primär wurde mit der Sonographie des Magens begonnen, um Erkrankungen der Magenwand darzustellen (49,50). In weiterer Folge wurde die

Methode für den Nachweis einer Magenentleerungsstörung oder die perioperative Füllung des Magens adaptiert [51-54]. Neben der Beurteilung der Füllung des Magens kann der Ultraschall auch bei Verdacht auf andere Motilitätsstörungen (Ogilvie Syndrom, Dünndarmparalyse) verwendet werden. Ein weiteres Einsatzgebiet ist der Ausschluss von Erkrankungen, die eine Motilitätshemmung induzieren können (z.B: Cholezystitis).

III.3.6 LABORPARAMETER

Parameter des Routinelabors sind nicht geeignet GI Motilitätsstörungen zu diagnostizieren. Dennoch können einzelne Parameter (z. B. Leberwerte, Infektparameter, Laktat), besonders im Kombination mit GI Symptomen, bzw. anderen diagnostischen Methoden auf Störungen der GI Funktion, und somit in vielen Fällen indirekt auf Störungen der GI Motilität hinweisen.

Die Bestimmung von Citrullin oder iFABP (intestinal Fatty Acid Binding Protein) ist derzeit nicht als Routinebestimmung geeignet, da noch zu viele Fragen offen sind. Citrullin wird im 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, nach derzeitigen Stand des Wissens, als pathologisch anzusehen [55]. 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 möglich. Weitere Studien sind auch notwendig um die Auswirkung der diversen Stadien einer Niereninsuffizienz auf die Citrullinspiegel zu klären.

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

Zusammenfassend muss festgehalten werden dass die meisten genannten Verfahren als zuverlässig und reproduzierbar gelten. In den meisten Fällen sind sie jedoch auf Grund des großen Aufwandes zur Diagnostik GI Motilitätsstörungen bei ambulanten Patienten oder auf Normalstationen geeignet. Die Sonographie könnte, wegen ihrer Praktikabilität und der

Zuverlässigkeit in den Händen des erfahrenen Untersuchers, die Methode der Wahl für die Diagnostik GI-Funktionsstörungen beim Intensivpatienten werden. Ist die Störung der GI Motilität Folge eines anderen Problems (Cholezystitis, Mesenterialischämie, nicht-occlusive Mesenterialischämie, mechanische Ursachen eines Ileus) wären die Computertomographie oder die Angio-CT Untersuchung als Mittel der Wahl anzusehen.

IV) THERAPIE

Die Therapie GI Motilitätsstörungen beinhaltet neben den frühzeitigen Einsatz prophylaktischer und unterstützender Maßnahmen auch zielorientierte Therapieoptionen (je nach Ätiopathogenese, klinischer Symptomatik und der Lokalisation der Mobilitätsstörung). Die wissenschaftliche Evidenz einzelner Maßnahmen wird nach Stärke der Empfehlung (1 = starke Evidenz; 2 = schwache Evidenz) und Qualität der zugrundeliegenden Studien (A = hoch; B = mittel; C = gering; D = sehr gering) wiedergegeben. Im Anhang der Leitlinie befinden sich eine Tabelle mit einer Zusammenfassung und dem jeweiligen Grading unten angeführter therapeutischer Maßnahmen.

IV.1. PROPHYLAKTISCHE/UNTERSTÜTZENDE MASSNAHMEN

An erster Stelle müssen prophylaktische Maßnahmen stehen, mit dem Ziel die Entwicklung, bzw. die Schwere GI Motilitätsstörungen zu reduzieren (Tabelle 6).

TABELLE 6: Prophylaxe bzw. unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Verminderung GI Motilitätsstörungen.

- Größtmöglicher Verzicht auf motilitätshemmende Therapien
- Optimierung der Flüssigkeits-, Säure/Basen- und Elektrolytbilanz
- Optimiertes Analgosedierungskonzept
- Wenn möglich Frühmobilisation
- Frühe enterale Ernährung
- Laxantien

IV.1.1. ANALGOSEDIERUNG

Tägliche Unterbrechung der Sedierung im Sinne des Konzeptes von Kress und Mitarbeitern, Monitoring der Sedierungstiefe bei gleichzeitiger Vermeidung hoher Sedierungsgrade reduziert unerwünschte motilitätshemmende Nebenwirkungen der

Analgosedierung [56]. 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 – Opiode scheinen die potentesten Hemmer zu sein [57]. Acetaminophen (Paracetamol) hemmt die Magenentleerung, Metamizol und Aspirin haben keine hemmenden Wirkungen, Cox 2 Hemmer reduzieren, besonders in der postoperativen Phase, die Paralyse Dauer [58,59]. Clonidin und Dexmedetomidin, welche aufgrund ihrer positiven Effekte häufig eingesetzt werden, verfügen über eine relativ ausgeprägte Hemmung der GI-Motilität [60-62]. (**Evidenzgrad 1C**)

IV.1.2. VERMEIDEN VON ÜBERWÄSSERUNG/KORREKTUR VON SÄURE-/BASEN- UND ELEKTROLYTSTÖRUNGEN

Hypervolämie, Elektrolyt- und Störungen des Säure-/Basenhaushaltes verursachen GI Motilitätsstörungen. Die Vorteile einer eher restriktiven intraoperativen Flüssigkeitsstrategie wurden bei Patienten nach elektiver kolorektaler Chirurgie gezeigt [63]. Die Ergebnisse können allerdings nicht direkt auf kritisch kranke Patienten übertragen werden, da diese häufig in der Akutphase der Erkrankung einen höheren Flüssigkeitsbedarf aufweisen. Es gilt eine intravasale Hypervolämie zu vermeiden und sobald es der Zustand des Patienten erlaubt, eine negative Flüssigkeitsbilanz anzustreben. Hypokalämie und Hypomagnesämie können ebenfalls Ursachen einer GI-Paralyse sein. Deshalb sollten diese Elektrolyte im oberen Normalbereich beim Intensivpatienten gehalten werden [64].

In Rahmen einer Hyperglykämie kommt es zu einer Beeinträchtigung der motorischen und sensorischen Funktionen des GI Traktes [26]. Beim kritisch Kranken besteht eine direkte Korrelation zwischen Hyperglykämie und Ernährungsintoleranz. Weiters ist zu bedenken, dass im Falle einer Hyperglykämie Zweifel an der Wirkung therapeutisch eingesetzter Prokinetika bestehen. (**Evidenzgrad Hypervolämie 1B; Evidenzgrad Säure/Basen und Elektrolytstörungen 1D, Evidenzgrad Hyperglykämie: 1B**)

IV.1.3 LAXANTIEN

Obwohl nur wenige Studien an Intensivpatienten durchgeführt wurden, ist der Einsatz von Laxantien für diese Patientengruppe weit verbreitet. Aufgrund ihrer Wirkweise, des späten Wirkeintritts und der notwendigen oralen Flüssigkeitszufuhr nach Verabreichung, sollten Füll- und Quellmittel beim Intensivpatienten nicht zum Einsatz kommen. Osmotisch wirksame oder stimulierende Laxantien haben je nach Substanz einen Wirkeintritt zwischen 60 Minuten und 96 Stunden [65].

Was den Zeitpunkt des Einsatzes betrifft so gibt es nach Ansicht der Autoren zwei Denkweisen:

1) Der Einsatz von Laxantien als Prophylaxe: Laxantien sollten früh, v.a. beim beatmeten Intensivpatienten, bei Patienten mit vorhersagbarem längerem ICU Aufenthalt oder bestehendem Risiko für eine Obstipation prophylaktisch verabreicht werden. Als erster Schritt (beginnend mit dem Abend des ersten, bzw. Morgen des 2. Intensivtages) wäre nach Meinung der Autoren die Gabe osmotisch wirksamer Laxantien sinnvoll.

Magnesiumsalze (z.B. Magnosolv[®]) - salinische Laxantien - verbleiben unabsorbiert im Darmlumen und führen zu einer Flüssigkeits Akkumulation. Durch Stimulation der Dehnungsrezeptoren wird die Peristaltik im Dünndarm und Colon gesteigert. Zusätzlich führen Magnesiumionen zu einer erhöhten Cholezystokininfreisetzung, welche ebenfalls die peristaltischen Aktivität erhöhen [58]. PEG entzieht dem Darm kein weiteres Wasser, vergrößert aber mit seiner unveränderten Passage die Faecesmenge [58]. Bei Langzeitgabe ist besonders bei niereninsuffizienten Patienten zu bedenken, dass die beiden am häufigsten verwendeten Präparate (Movicol[®] und Molaxole[®]) nur als elektrolytangereichertes Produkt (Kalium: jeweils 5,4 mmol/l) zur Verfügung stehen. Auch wasserlösliche Röntgenkontrastmittel (Gastrografin[®]) wirken als osmotische Laxantien, können aber wegen unabsehbaren Spätfolgen bei akzidenteller Aspiration für diese Indikation nicht empfohlen werden [58].

2) Bleibt der Einsatz osmotischer Laxantien ohne Wirkung, oder wurde auf die prophylaktische Gabe verzichtet, gilt wegen des schnellen Wirkeintritts (<60 Minuten, unter Umgehung des enterohepatischen Kreislaufs) Bisacodyl supp. (z.B: Dulcolax[®]) als Mittel der Wahl. (**Evidenzgrad Bisacodyl 1D**)

Einläufe und Klysmen stimulieren die Defäkation indem sie enterische neuronale Reflexe auslösen [58]. Gerade bei niereninsuffizienten Patienten ohne Dialyse sollte die Zusammensetzung der zur Verfügung stehenden Produkte genau evaluiert werden. Aufgrund des hohen Phosphatgehaltes sollte Klysmol® bei diesen Patienten nicht zum Einsatz kommen sondern durch Mikroklist® ersetzt werden.

TABELLE 7: Übersicht über die auf der Intensivstation gebräuchlichsten Laxantien und ihre Anschlagzeiten, modifiziert nach [64].

Laxantien und deren Anschlagzeiten	
Füll- und Quellmittel	Anschlagzeit
Psyllium (Flohsamen)	24-72 h
Methylcellulose	24-72 h
Weizendextrin	24-72 h
Leinsamen	24-72 h
Osmotische Laxantien	
Polyethylenglykol (PEG)	2-4 Tage
Lactulose	24-48 h
Magnesium	<6 h
Sorbit	24-48 h
Stimulierende Laxantien	
Bisacodyl po	6-12 h
Bisacodyl supp	<60 min
Sennapräparate	6-12 h

IV.1.4. PERIDURALANÄSTHESIE

Die Periduralanalgesie erlaubt eine schnellere Mobilisation und bewirkt eine direkte Sympathikolyse, welche die GI-Motilität verbessert. Selbst unter Zugabe von Opioiden ist es möglich die Dauer des postoperativen Ileus um ca. 24 Stunden zu reduzieren [66,67]. Diese positiven Effekte sind bisher allerdings nur in der perioperativen Phase beschrieben, es gibt keine Daten ob der Einsatz beim Intensivpatienten vergleichbare Vorteile bringt. **(Evidenzgrad 1B)**

IV.1.5. FRÜHMOLISATION

Der Frühmobilisation als motilitätsstimulierende Maßnahme fehlt jegliche Evidenz. Ihre positiven Effekte im Rahmen der perioperativen Phase bzw. im Rahmen eines Fast Track Konzepts sind bekannt. Eine Verkürzung der Paralyse-dauer konnte allerdings nicht festgestellt werden, daher kann sie nur erfahrungsbasiert empfohlen werden [68]. **(Evidenzgrad 2D)**

IV.1.6. FRÜHE ENTERALE ERNÄHRUNG

Der positive Effekt der frühen enteralen Ernährung ist nicht mehr anzuzweifeln [69]. Eine aktuelle Vergleichsstudie von enteraler vs. parenteraler Ernährung hat neben der bereits bekannten Reduktion septischer Komplikationen, eine frühere Normalisierung der Nüchternmotilität gezeigt [70]. **(Evidenzgrad 1C)**

Lt. ESPEN Guidelines gibt es keinen Unterschied im Outcome zwischen gastraler und postpylorischer Sondenlage [71]. Die Daten im Bezug auf Aspirations- und Pneumonieraten sind heterogen, die Daten zur Mortalität sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Daher ist primär die gastrale Sondenlage anzustreben, nur in besonderen Fällen (chirurgisch indiziert) oder bei Risikopatienten (hohes Aspirationsrisiko, Ernährungsintoleranz bei intragastraler Ernährung) ist eine postpylorische Sondenlage anzustreben. In diesen Fall sollte beachtet werde, dass die Raten für Pneumonie und Aspiration sinken je tiefer die Sonde im Dünndarm platziert ist (Duodenum vs. Jejunum).

IV.2. THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN

TABELLE 8: Überblick über zielorientierte Therapieoptionen in der Behandlung GI-Motilitätsstörungen

- Prokinetische Therapie
- Postpylorische Ernährung
- Opioidrezeptorantagonisten
- Mechanische Dekompression

IV.2.1. PROKINETISCHE THERAPIE

Metoclopramid (Paspertin®) ist ein Dopamin D₂-Rezeptor-Antagonist mit zusätzlicher Wirkung auf Serotoninrezeptoren (Antagonismus von 5-HT₃-Rezeptoren und Agonismus von 5-HT₄ Rezeptoren). Metoclopramid hat durch den Antagonismus auf zentrale Dopamin- und Serotoninrezeptoren einen antiemetischen Effekt. Der Agonismus auf periphere Serotoninrezeptoren resultiert in einer Acetylcholinfreisetzung aus enterischen Motoneuronen. Dieser Effekt scheint in erster Linie für die prokinetische Wirkung der Substanz verantwortlich zu sein [72]. Nebenwirkungen einer Metoclopramidtherapie sind Erschöpfung, Agitiertheit, Benommenheit, extrapyramidale Nebenwirkungen und Hyperprolaktinämie. Diese Nebenwirkungen können bis zu 30% der Patienten betreffen [73]. In 1-10% aller Patienten treten nach einer Therapiedauer von mehr als 3 Monaten irreversible Spätdyskinesien auf. Abgesehen von den Nebenwirkungen ist die Effektivität nach einer längeren Therapie zu beachten. Nguyen und Mitarbeiter haben eine deutliche Tachyphylaxie beschrieben. Nach 7 Tagen Therapiedauer konnte nur noch bei 25% der kritisch kranken Patienten eine positive Wirkung auf die Ernährbarkeit nachgewiesen werden [74]. Die empfohlene Dosis beträgt bis zu 3 x 10 mg iv/Tag. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion sollte aufgrund der verstärkt sedierenden Komponente die Dosis auf 2 x 10 mg reduziert werden, im Falle einer Dialyse wird die Gabe von 10 mg/d empfohlen [64]. **(Evidenzgrad 1B)**

Domperidon (Motilium®) ist ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist mit einer partiellen Affinität für D₂-Rezeptoren in Gehirn, peripherem und enteralem Nervensystem mit antiemetischen

und prokinetischen Effekten. Da Domperidon die Blut-Hirnschranke nicht passiert, kommt die Substanz in Frage, wenn Metoclopramid kontraindiziert ist (z.B: bei Mb. Parkinson). Domperidon ist von der FDA nicht anerkannt und ist derzeit nur als perorale Gabe und nicht in allen Ländern verfügbar. Die i.v. Präparation wurde wegen maligner Rhythmusstörungen aufgrund einer QT-Verlängerung vom Markt genommen [64]. In letzter Zeit wurde eine relevante QT-Verlängerung mit der Gefahr von Rhythmusstörungen nach Gabe von **> 30 mg/d** beschrieben. Eine Warnung des Ministeriums hat vor einigen Monaten klar auf diesen Umstand hingewiesen, aus diesem Grund darf eine Dosis von 30 mg/d nicht mehr überschritten werden. **(Evidenzgrad 2C)**

Erythromycin (Erythrocin[®]) ist ein Makrolidantibiotikum mit agonistischer Wirkung auf Motilin-Rezeptoren im ENS und den glatten Muskelzellen. Intravenös appliziertes Erythromycin stimuliert den MMC und ist im Falle eines Motilinmangels das effektivste Prokinetikum des oberen GI-Traktes [75]. Erythromycin ist ein Hemmer Cytochrom P 450 abhängiger Enzyme und beeinflusst dadurch den Metabolismus zahlreicher Arzneimittel. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass der Effekt von Erythromycin auf die Magenentleerung besser ist als bei anderen prokinetischen Substanzen [75]. Aufgrund einer Tachyphylaxie sollte die Therapiedauer mit 3 Tagen begrenzt werden. Durch die Kombination vom Metoclopramid mit Erythromycin steigt die prokinetische Wirkung von Metoclopramid wieder an [73]. Diese Kombination ist als Rescue Therapie bei schweren, therapierefraktären Gastroparesen sinnvoll. Da es aufgrund einer QT Verlängerung zu malignen Rhythmusstörungen kommen kann sollte Erythromycin nur unter optimaler Überwachung und nicht als Basisprokinetikum eingesetzt werden [76-78]. Die empfohlene Dosis liegt bei 3 x 100 mg. **(Evidenzgrad 1B)**

Die oben genannten Prokinetika wirken bevorzugt auf die Magenentleerung und auf den oberen Dünndarm – sie finden ihre Indikation also bei einer Paralyse des oberen GI Traktes. Im Falle einer ausgeprägten Hyperglykämie ist mit einer deutlichen Abschwächung der Wirkung zu rechnen. kann die Wirkung der Substanzen deutlich beeinträchtigt werden [64].

Neostigmin ein indirektes Parasympathikomimetikum kommt als Prokinetikum für die Paralyse des unteren GI Traktes zum Einsatz. Durch Hemmung der Cholinesterase bremst Neostigmin den Abbau des aus Neuronen freigesetzten Acetylcholins. Mit erhöhter AcetylcholinKonzentration folgt eine Zunahme der Peristaltik im Dünn- und Dickdarm. Daneben wird die Freisetzung von GI Hormonen aus den endokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes stimuliert und die Durchblutung der Darmwand verbessert. Unerwünschte Nebenwirkungen sind der Abfall der Herzfrequenz, vermehrte Sekretproduktion (Speichel, Bronchialsekret) und eine Kontraktion glatter Muskelzellen (Bronchospasmus). Die therapeutische Breite ist eng. Eine Überdosierung kann Spasmen der glatten Darmmuskulatur oder Paralysen verursachen [79]. In einer kleinen randomisierten cross-over Studie wurde gezeigt, dass mit Neostigmin bei paralytischen Patienten in 79% (vs. 0% in der Placebogruppe) ein Stuhlgang erreicht werden konnte [80]. Im Falle eines Ogilvie Syndrom mit einem Colondurchmesser von > 10 cm kann Neostigmin als Therapie erwogen werden [81-83]. Die empfohlene Dosis liegt bei 0,5-1 (1,5) mg als Kurzinfusion (über 4 Stunden). Im Falle eines Ogilvie Syndrom sind Dosierungen bis maximal 2,5 mg beschreiben. (**Evidenzgrad 2B**)

Prucaloprid (Resolor[®]) verfügt im Unterschied zu den Vorgängersubstanzen (Cisaprid und Tegaserod) über eine höhere Selektivität am 5-HT₄-Rezeptor und geringere Nebenwirkungen über Stimulation der kardialen Kalium-Kanäle. Daher ist eine verbesserte Motilität des Colons gepaart mit geringeren kardialen Nebenwirkungen beschrieben [84]. Aufgrund einiger Studien wurde Prucaloprid als Therapie der Obstipation zugelassen. Da 80% der Studienpatienten Frauen waren wurde Prucaloprid auch nur für Frauen zugelassen, die Wirksamkeit bei Männern ist nicht auszuschließen, muss allerdings erst in Studien verifiziert werden. Für den Einsatz beim kritisch Kranken gibt es derzeit aber keine Indikation. (Derzeit keine **Evidenzbewertung**)

IV.2.2. OPIOIDREZEPTORANTAGONISTEN

Opioidrezeptorantagonisten sind eine relativ neue Möglichkeit der Behandlung von GI Motilitätsstörungen. Opiate wirken auf die μ -Opioidrezeptoren im ENS und hemmen Motilität und Sekretion im GI Trakt [85]. Der Opiatantagonist Naloxon (Narcanti[®]) kann die Darmtätigkeit anregen, wirkt aber gleichzeitig auch auf die zentralen μ -Rezeptoren und antagonisiert damit auch die gewünschte analgetische Wirkung [86,87]. Aufgrund kleiner

Studien, mit inhomogenen Studienergebnissen wird Naloxon derzeit für den Einsatz auf der Intensivstation **nicht empfohlen** [86].

Methylnaltrexon (MNTX, Relistor[®]) hingegen kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und wirkt nur auf periphere μ -Rezeptoren. Die Analgesie wird somit nicht beeinträchtigt, aber die opioidinduzierte Hemmung der GI Motilität aufgehoben. MNTX ist für den Einsatz bei Palliativpatienten zugelassen. In einer Aussendung von Pfizer wurde 2010 auf das seltene Auftreten von GI Perforationen nach der Anwendung von MNTX hingewiesen (www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2010/20100906.pdf). Da für den Einsatz bei kritisch Kranken nur zwei Studien zur Verfügung stehen, und die subcutane Gabe gerade bei Intensivpatienten mit einem Kapillarleck unberechenbar wird, kann MNTX **derzeit nicht empfohlen werden und die Gabe nur off-label erfolgen** [88,89].

Der zweite periphere Opioidantagonist, Alvimopan war in Studien ebenfalls in der Lage die Paralyse-dauer zu reduzieren ohne die Analgesie zu vermindern. Alvimopan ist in Europa kaum verfügbar, da aufgrund erhöhter Nebenwirkungen die Verwendung von der FDA massiv eingeschränkt wurde [69]. Die seit kurzem verfügbare Kombination des starken Analgetikums Oxycodon mit Naloxon soll die opioidinduzierte Verstopfung vermindern. Aufgrund unzureichender Daten kann die Anwendung für die Intensivmedizin **nicht empfohlen werden**.

TABELLE 9: Opioidantagonisten im Überblick, modifiziert nach [69].

	Naloxon	Alvimopan	Methylnaltrexon
Wirkung	μ-Rezeptor Antagonist, limitiert bioverfügbar	peripherer μ-Rezeptor Antagonist	peripherer μ-Rezeptor Antagonist
Dosis	3-12 mg 3x/d (1A = 0.4 mg)	12 mg 2x/d ges. max. 15 Dosen	0.15-0.30 mg/kg (8 mg -> 38-62 kgKG 12 mg -> 63-114 kgKG)
Applikation	Po	po	Sc
Indikation	chron. Schmerzpatienten unzureichende Daten für ICU Pat.	Postoperativer Ileus	Palliativpatienten off label für ICU Pat.
Nebenwirkungen	Abdominelle Krämpfe, Schmerzen	Karzinome kardiale Nebenwirkungen	Orthostatische Hypotension >1 mg/kg
Probleme	Entzugssymptome ab >2-4mg/3x/d	limitierte Indikation	sc Applikation

IV.2.3. DEKOMPRESSIIONSTHERAPIE

Neben medikamentösen Therapieoptionen sind auch mechanische Interventionen anzudenken. Die Möglichkeit der mechanischen Dekompression sollte beim erhöhten intraluminalen Druck immer überlegt werden. Eine nasogastrale Dekompression sollte bei einer Paralyse des oberen GI-Traktes durchgeführt werden. Bei Patienten mit Ogilvie Syndrom kann auch bei der unteren GI Paralyse eine nasogastrale Dekompression hilfreich sein [81,90]. Bei einem Colondurchmesser > 10 cm ist eine kolonoskopische Dekompression empfohlen, wenn eine konservative Therapie über 24-48 Stunden erfolglos bleibt [89]. Die kolonoskopische Dekompression ist in 80% effektiv, aber mit beträchtlichen Risiken verbunden [91]. Eine chirurgische Dekompression soll vorgenommen werden, wenn die konservative Therapie ohne Effekt bleibt und die Gefahr für Ischämie und Perforation als hoch beurteilt wird. (**Evidenzgrad** endoskopische Dekompression bei Coecumdurchmesser > 10 cm **1C**, **Evidenzgrad** dekompresive Laparatomie bei Versagen konservativer Therapie und hoher Perforationsgefahr **1D**)

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Die Ätiologie „GI Motilitätsstörungen“ beim Intensivpatienten ist komplex. Eine exakte Anamnese der aktuellen Erkrankung, Vorerkrankungen, die Medikamentenanamnese und in beschränktem Umfang die physikalische Untersuchung geben oft wichtigste Aufschlüsse über mögliche Ursachen und Lokalisation einer Störung. Viele Apperative Diagnosemaßnahmen sind in der Regel aufwendig und in der intensivmedizinischen Routine oft schlecht durchführbar. Die abdominelle Sonographie und Refraktometrie sind relativ einfach durchzuführende bettseitige Untersuchungsmethoden, die in der Hand des geschulten Untersuchers eine Beurteilung der Füllung und Funktion verschiedener Anteile des GI Traktes zulassen. Neben Maßnahmen zur Prophylaxe stehen zurzeit verschiedene medikamentöse und physikalische Methoden zur Therapie der GI Motilitätsstörungen zur Verfügung, deren klinische Bedeutung noch nicht endgültig beurteilt werden kann.

ANHANG:

TABELLE 10: Unterstützende und zielorientierte Therapiemaßnahmen in der Behandlung GI-Motilitätsstörungen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst, modifiziert nach [27]

MASSNAHME/MEDIKAMENT	ANWENDUNG/DOSIS	EVIDENZ	ANMERKUNG
motilitätshemmende Therapien	möglichst reduzieren	1C	
Elektrolytstörungen Hyperglykämie Überwässerung	vermeiden	1D	
Bisacodyl	10-20 mg rektal als Suppositorium (KI Rektalchirurgie) spätestens ab dem 3. Tag nach der ICU Aufnahme	1D	Wirkeintritt nach oraler Gabe < 24h, nach rektaler Gabe < 60 min.
Periduralanästhesie	große abdominelle Eingriffe, Fast Track Concept	1B	nachgewiesener Effekt perioperativ, keine Daten für Intensivpatienten verfügbar
Frühmobilisation		2D	
nasogastrale Dekompression	Bei Patienten mit oberer GI Paralyse, Patienten mit intraabdomineller Hypertonie, in Einzelfällen bei Patienten mit Ogilvie Syndrom	2D	nicht routinemäßig für perioperative Patienten empfohlen
Domperidon	maximal 3 x 10 mg per os bei Störungen der Magenentleerung	2B	Daten zur prophylaktischen Gabe fehlen cave Gefahr der QT Verlängerung bei Dosen > 30 mg/d

Metoclopramid	1-3x 10 mg intravenös bei Paralyse des oberen GI-Traktes	1B	Daten zur prophylaktischen Gabe fehlen QT Verlängerung, KI beachten, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz Kombination mit Erythromycin ist möglich
Erythromycin	3 x 100 mg/d intravenös für max. 3 Tage bei Paralyse des oberen GI-Traktes	1B	Tachyphylaxie beachten QT Verlängerung keine prophylaktische Gabe
Opioidantagonisten MNTX	8-12 mg subcutane Gabe	2B	Für Intensivpatienten nicht zugelassen (off level use) vielversprechendes Potential aber nicht evidenz based zu empfehlen
Frühe Enterale Ernährung	Erhält die Motilität, reduziert Stressantwort	2D	Außer bei Kontraindikationen unabdingbar keine routinemäßige postpylorische Ernährung empfohlen
Neostigmin	0,5-1,5 mg als Kurzinfusion	2B	untere GI-Paralyse oder Ogilvie Syndrom cave Motilitätshemmung bei hohen Dosen
Endoskopische Dekompression	Bei Cecum Durchmesser > 10 cm	1C	effektiv, mit Risiko verbunden, Indikation: bei versagen der konventionellen Therapie
Dekompressive Laparotomie	Bei Versagen der konservativen Therapie und wenn Risiko als hoch beurteilt wird	1D	Risiko für Perforation und Ischämie ist besonders groß bei Coecum Durchmesser > 12 cm

Stärke der Empfehlung: 1 starke Evidenz wir empfehlen,
 2 schwache Evidenz wir schlagen vor

Qualität der Evidenz

- A** hoch
- B** mittel
- C** gering
- D** sehr gering

Rationale

- randomisierte kontrollierte Studien (RCT) oder Metaanalysen
- downgegradete RCT oder upgegradete Beobachtungsstudien
- gute Beobachtungsstudien
- Case series oder Expertenmeinung

Management der Gastroparese/oberen GI Paralyse

Prophylaktische Maßnahmen

Motilitäthemmende Therapien möglichst reduzieren

Elektrolytstörungen (v.a. Hypokalämie, Hypomagnesämie) und **Hyperglykämie** korrigieren

Überwässerung vermeiden

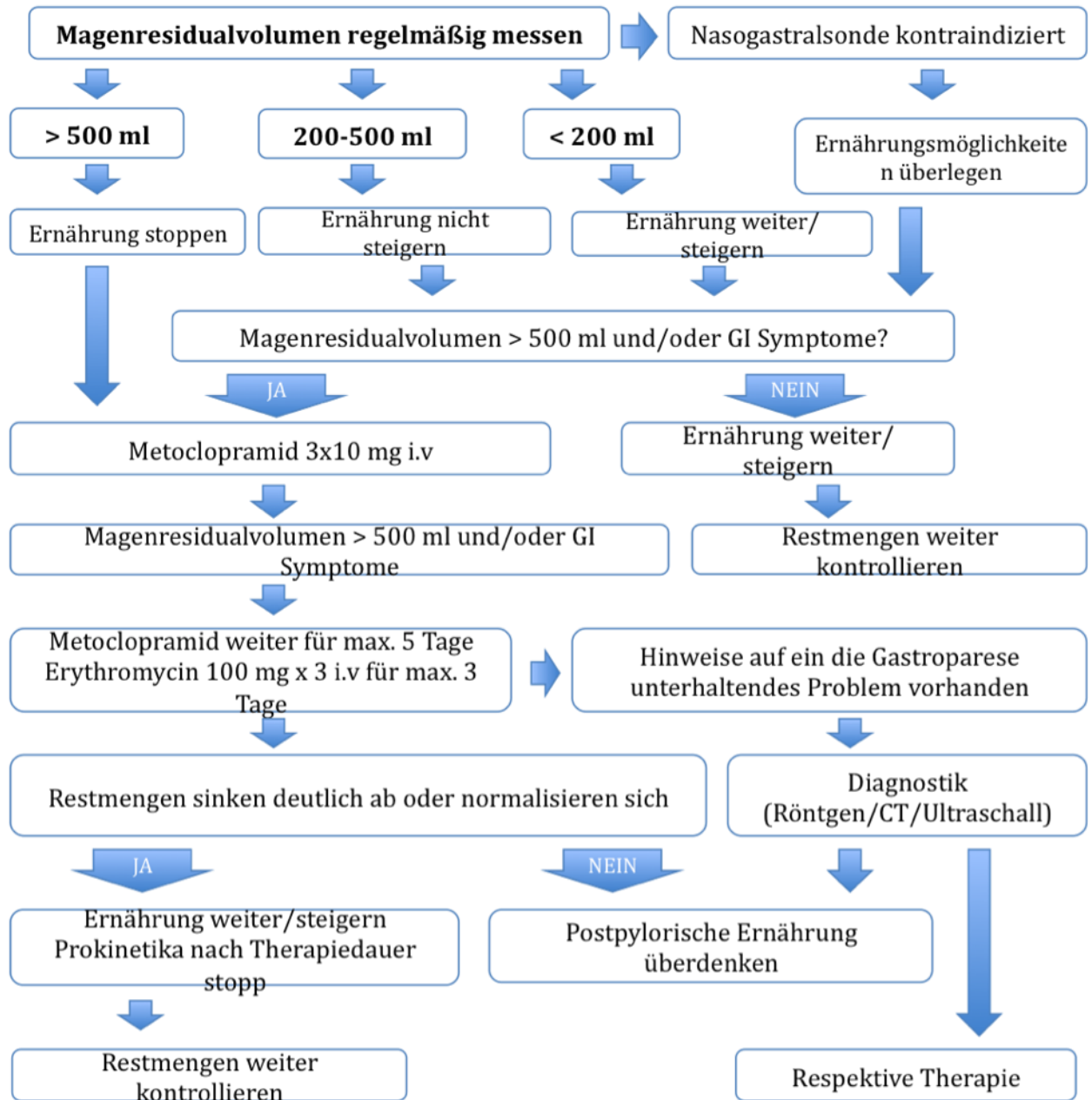
Wenn keine Kontraindikation besteht

✓ frühe enterale Ernährung

✓ osmotische Laxantien als Prophylaxe ab dem 1. Tag auf der Intensivstation überdenken

Hochrisikopatient für Gastroparese (Niereninsuffizienz, DM, SHT, Verbrennung, Sepsis...)

✓ eventuell Beginn einer prokinetischen Therapie als Prophylaxe



Management bei Verdacht auf untere GI Paralyse

Motilitäthemmende Therapien möglichst reduzieren

Elektrolytstörungen (v.a. Hypokalämie, Hypomagnesämie) und **Hyperglykämie** korrigieren
Überwässerung vermeiden

Wenn keine Kontraindikation besteht

- frühe enterale Ernährung
- Osmotische Laxantien als Prophylaxe ab dem 1. Tag auf der ICU überdenken

Verdacht auf mechanische oder entzündliche Ursache der Paralyse

NEIN

Bisacodyl 10 mg rektal

Einlauf/Klysma

Neostigmin 0,5-1,5 mg
Gabe als KI

MNTX 12 mg s.c.
bei Verdacht einer
Opioid induzierten Paralyse

JA

Ätiologie
abklären

Röntgen, CT, Ultraschall?

Diagnose

Therapie

Management bei Verdacht auf Ogilvie's Syndrom

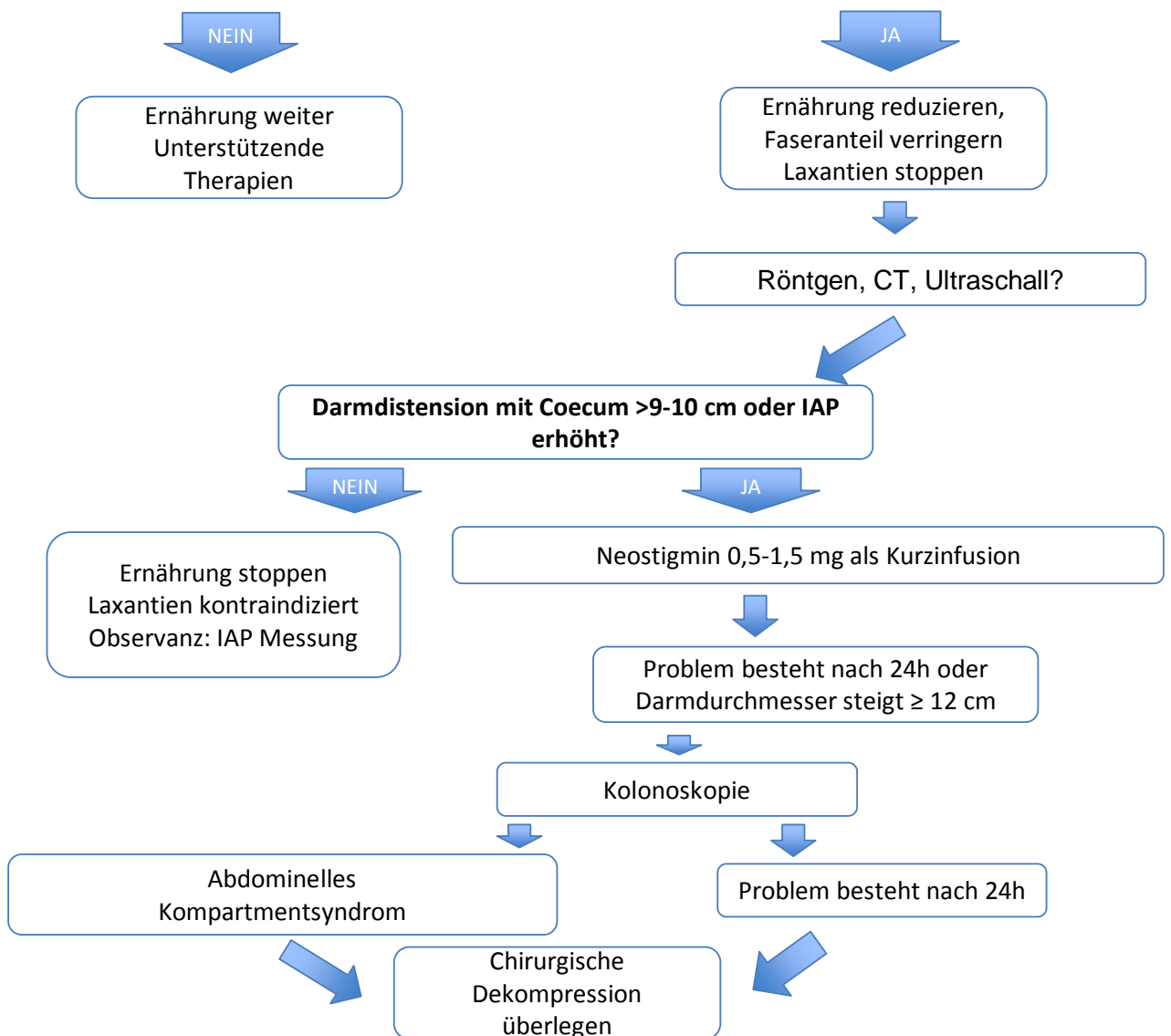
Motilitäthemmende Therapien möglichst reduzieren

Elektrolytstörungen (v.a. Hypokalämie, Hypomagnesämie) und **Hyperglykämie** korrigieren
Überwässerung vermeiden

Wenn keine Kontraindikation besteht

- frühe enterale Ernährung
- Osmotische Laxantien als Prophylaxe ab dem 1. Tag auf der Intensivstation

geblähtes Abdomen, Stuhl: normal, Paralyse oder Diarrhö möglich



LITERATUR:

- [1] Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 647-660
- [2] Tack J, Demedts I, Meulemans A, Schuurkes J, Janssens J. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut* 2002; 51: 219–224
- [3] Troncon LE, Thompson DG, Ahluwalia NK, Barlow J, Heggie L. Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. *Gut* 1995; 37: 17–22
- [4] Takahashi T, Owyang C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. *J Physiol* 1997; 504: 479–488
- [5] Cuomo R, Vandaele P, Coulie B, Peeters T, Depoortere I, Janssens J, Tack J. Influence of motilin on gastric fundus tone and on meal-induced satiety in man: role of cholinergic pathways. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 804–811
- [6] Huizinga JD. Neural injury, repair and adaptation in the GI trakt. IV. Pathophysiology of GI motility related to interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1998; 275: G381-386
- [7] Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: neuropeptidergic control of intestinal transit. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 367-373
- [8] Lin HC, Zhao XT, Wang L. Jejunal brake: inhibition of intestinal transit by fat in the proximal small intestine. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 326-329
- [9] Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghooys Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977; 59: 1158–1166
- [10] Code, CF, Schlegel JF. The gastrointestinal interdigestive housekeeper: motor correlates of the interdigestive myoelectric complex in the dog. In: *Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility*, edited by E. E. Daniel. Vancouver, BC: Mitchell, 1974, p. 631–634.
- [11] Zhao J, Frøkjær JB, Drewes AM, Ejskjaer N. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2846-2857
- [12] Dive A, Moulart M, Jonard P, Jamart J, Mahieu P. Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients: a manometric study. *Critical Care Med* 1994; 22: 441-447

- [13] Chapman M, Fraser R, Vozzo R, Bryant L, Tam W, Nguyen N, Zacharakis B, Butler R, Davidson G, Horowitz M. Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients. *Gut* 2005; 54: 1384-1390
- [14] Stefaniak J, Baron DM, Metnitz PG, Kramer L. Disturbances of gastrointestinal motility in intensive care units. *AINS* 2010; 45: 696-706
- [15] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients: pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 2007, 33: 36-44
- [16] Ledebøer M, Masclee AA, Coenraad M, Vecht J, Biemond I, Lamers CB: Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 615-623
- [17] Raimundo AH, Rogers J, Silk DB. Is enteral feeding related diarrhoea initiated by an abnormal colonic response to intragastric diet infusion? *Gut* 1990; 31: A119
- [18] Overhaus M, Tögel S, Pezzone MA, Bauer AJ. Mechanism of polymicrobial sepsis-induced ileus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G685–G694
- [19] Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, Chapman MJ, Wishart J, Holloway RH, Butler R, Horowitz M. The relationship between gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11: R132
- [20] Nematy M, O'Flynn JE, Wandrag L, Brynes AE, Brett SJ, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Frost GS. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R10
- [21] Nassar Ap Jr, da Silva FM, de Cleve R. Constipation in intensive care unit: incidence and risk factors. *J Crit Care* 2009; 24: 630 e9-12
- [2] Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, Gratton N, Wenstone R. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth* 2003; 91: 815-819
- [23] Brännler T. Gastrointestinale Störungen bei kritisch Kranken. In Bruchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J (Eds) *Die Intensivmedizin*. Springer 2011: 557-566
- [24] Ogilvie WH. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation. *Br Med J* 1948; 2: 671-673
- [25] Krajewski K, Siewert B, Eisenberg RL. Colonic dilation. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W363-372
- [26] Fruhwald S. die Gastroparese des kritisch kranken Patienten – ein unterschätztes Problem? *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2009; 34: 118-125

- [27] 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.
- [28] Khoo J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Pathophysiology and management of gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3(2): 167-181
- [29] Baid H. A critical review of auscultating bowel sounds. *Br J Nurs* 2009; 18: 1125-1129
- [30] Moreira TV, McQuiggan M. Methods for the assessment of gastric emptying in critically ill, enterally fed adults. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 261-273
- [31] Raskin HF. Barium-burger roentgen study for unrecognized, clinically significant, gastric retention. *South Med J* 1971; 64: 1227-1235
- [32] Patrick A, Epstein O. Review article Gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 724-740
- [33] Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, Hocking MP, Quigley EM, Koch KL, Tokayer AZ, Stanghellini V, Chen Y, Huizinga JD, Ryden J, Bourgeois I, McCallum RW. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1456-1462
- [34] Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104: 1640-1647
- [35] Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, Schwizer W, Fried M, Ajami A, Brignoli R. Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with [¹³C]acetate breath test. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 107S-109S
- [36] Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brösicke H, Gries FA. [¹³C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologica* 1996; 39: 823-830
- [37] Chapman MJ, Besanko LK, Burgstad CM, Fraser RJ, Bellon M, O'Connor S, Russo A, Jones KL, Lange K, Nguyen NQ, Bartholomeusz F, Chatterton B, Horowitz M. Gastric emptying of a liquid nutrient meal in the critically ill: relationship between scintigraphic and carbon breath test measurement. *Gut* 2011; 60: 1336-1343
- [38] Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 509-513

- [39] Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1973; 47: 415-421
- [40] Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 420-431
- [41] Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2256-2262
- [42] Herbert MK, Weis R, Holzer P, Roewer N. Peristalsis in the Guinea pig small intestine in vitro is impaired by acetaminophen but not aspirin and dipyrene. *Anesth Analg* 2005; 100: 120-127
- [43] Schwizer W, Steingotter A, Fox M. Magnetic resonance imaging for the assessment of gastrointestinal function. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1245-1260
- [44] Hinton JM, Lennard-Jones Je, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 1969; 10: 842-847
- [45] Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M, Soffer E, Szarka L. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 8-23
- [46] Friesen CA, Lin Z, Schurman JV, Andre L, McCallum RW. Autonomic nervous system response to a solid meal and water loading in healthy children: its relation to gastric myoelectrical activity. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 376-382
- [47] Chang WK, Mc Clave SA, Lee MS, Chao YC. Monitoring bolus nasogastric tube feeding by the Brix value determination and residual volume measurement of gastric contents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 105-112
- [48] McQuiggan M, Koazr R, Sailors M, McKinley B, Weisbrodt N, Moore F. Techniques for determining gastric residual volume; Is newer better. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 341A
- [49] Gilja OH. Ultrasound of the stomach – the EUROSON lecture 2006 *Ultraschall Med* 2007; 28: 32-39
- [50] Gilja OH, Hatlebakk JG, Odegaard S, Berstad A, Viola I, Giertsen C, Hausken T, Gregersen H. Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1408-1421
- [51] Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, Jones KL. Measurements of gastric emptying of low- and high-nutrient liquids using 3D ultrasonography and scintigraphy in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 1062-1068

- [52] Stevens JE, Gilja OH, Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, Jones KL. Measurement of gastric emptying of a high-nutrient liquid by 3D ultrasonography in diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 220-225
- [53] Perlas A, Chan VW, Lupu CM, Mitsakakis N, Hanbidge A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Anesthesiology* 2009; 111: 82-89
- [54] Perlas A, Davis L, Khan M, Mitsakakis N, Chan VW. Gastric sonography in the fasted surgical patient: a prospective descriptive study. *Anesth Analg* 2011; 113: 93-97
- [55] 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
- [56] 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
- [57] 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
- [58] Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr* 2008; 27: 25-41
- [59] 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
- [60] 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
- [61] Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in Guinea pig ileum in vitro. *Anesthesiology* 2002; 97: 1491-1499
- [62] Iiro 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
- [63] Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 359(9320): 1812-1818
- [64] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility In acute illness. *Wiener Klin Wochenschr* 2008; 120(1-2): 6-17
- [65] Wald A. Appropriate use of laxatives in the management of constipation. *Current*

Gastroenterology Reports 2007; 9: 410-414

[66] Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998; 86: 837–844

[67] Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001893

[68] Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921–1928

[69] Fruhwald S, Kainz J. Effect of ICU intervention on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(2): 159-164

[70] Kawasaki N, Suzuki Y, Nakayoshi T, Hanyu N, Nakao M, Takeda A, Furukawa Y, Kashiwagi H. Early postoperative enteral nutrition is useful for recovering gastrointestinal motility and maintaining the nutritional status. *Surg Today* 2009; 39: 225–230

[71] Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J; DGEM), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spieß C; ESPEN. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 210-223

[72] Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 631-651

[73] Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyrarnidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989; 71: 307–311

[74] Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Holloway RH. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Critical Care Med* 2007; 35: 483-489

[75] Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60: 422-427

[76] Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 203–207

[77] Hasler WL, Heldsinger A, Chung OY. Erythromycin contracts rabbit colon myocytes via occupation of motilin receptors. *Am J Physiol* 1992; 262: G50–G55

[78] Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089–1096

[79] 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
- [80] van der Spoel JI, Odemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Bosman RJ, Zandstra DF. Neostigmine resolves critical illness related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure – a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2001; 27: 822-827
- [81] Saunders MD, Kimmey MB. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 917–925
- [82] Ponc R, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 1999; 341: 137–141
- [83] Elsner JL, Smith JM, Ensor CR. Intravenous neostigmine for postoperative acute colonic pseudo-obstruction. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 430-435
- [84] Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, Müller-Lissner S, Quigley EM, Schuurkes J, De Maeyer JH, Stanghellini V Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-767
- [85] Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, Samson M, Roelofs JM, Akkermans LM. Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Critical Care Med* 1998; 26(9): 1510-1517
- [86] McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid induced bowel dysfunction. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008; CD006332
- [87] Holzer P. Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 616-622
- [88] 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
- [89] 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(6): 1965-1967
- [90] Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbaugh J. Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endoscop* 2002; 56: 789-792
- [91] di Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Tonini M, Vasina V, Cola B, Corinaldesi R, Biagi G, De Ponti F. Review article: the pharmacologic treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1717-1727