

## Störung der Darmfunktion - Diagnostik und Therapie

*A. R. Heller, R. J. Litz*

Im intensivmedizinischen Gesamttherapiekonzept ist die Ernährungstherapie häufig ein in seiner Bedeutung unterschätztes Stiefkind. Ziel einer modernen Ernährungstherapie ist es dem Patienten eine stoffwechseladaptierte Ernährung (substratgesteuert, overflowlimitiert, darmprotektiv) anzubieten.

### **Ernährung und Stress**

Im Stresstoffwechsel besteht eine hormon- und mediatorinduzierte Verwertungsstörung von Substraten. Die Mobilisierung körpereigener Energie- und Substrateserven ist durch exogene Substratzufuhr nicht oder kaum beeinflussbar. Dabei wird der Stresstoffwechsel in drei Phasen unterteilt 1. die **Akutphase** (Ebb-Phase) 2. die **Sekundärphase** (Flow-Phase) und 3. die **Reparationsphase**. In der **Ebb-Phase** (z.B. unmittelbar posttraumatisch) kommt es katecholamininduziert zur Erhöhung der Perfusion lebenswichtiger Organe und damit der Energieversorgung. Gleichzeitig erfolgt durch Glukokortikoidfreisetzung eine verstärkte Natrium- und Wasserretention mit der Folge einer Flüssigkeitsumverteilung im Körper. Darüber hinaus wird der Metabolismus zur Mobilisierung endogener Reserven auf Glukoneogenese umgestellt. In dieser Phase steht die Stabilisierung der gestörten Vitalfunktionen im Mittelpunkt der Therapie. Eine Ernährungstherapie zu diesem Zeitpunkt erzeugt zusätzlichen metabolischen Stress.

Nach Stabilisierung der Vitalfunktionen, die je nach Patient mehr als 12 Stunden in Anspruch nehmen kann, dominiert der Tonus des sympathischen Nervensystems in der nun beginnenden **Flow-Phase**. Patienten im Postaggressionsstoffwechsel weisen teilweise stark erhöhte Blutzuckerwerte als Ausdruck des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels auf. Ursächlich sind hier eine Glukoseintoleranz infolge Insulinresistenz, sowie eine gesteigerte Glykogenolyse und Glukoneogenese. Die gesteigerte Verfügbarkeit von aktivierten Fett-

säuren und die unter erhöhten Kortisolplasmaspiegeln gehemmte Pyruvatdehydrogenase scheinen der Grund für die periphere Insulinresistenz und damit deutlich geminderte Glukoseaufnahme z.B. in die Muskelzelle unter Stressbedingungen zu sein. Die parallel ablaufenden metabolischen Veränderungen lassen sich auf die erhöhte Freisetzung von freien Radikalen, pro-inflammatorischen Eicosanoiden, Interleukinen und Tumornekrosefaktor zurückführen.

In der vorliegenden Sekundär- oder Flow-Phase liegt die ernährungstherapeutische Gewichtung somit nicht in der Erhaltung der Körperzellmasse, sondern in der Aufrechterhaltung von System- und Organfunktionen („metabolic support“), bis die stressauslösenden Ursachen kausal therapiert sind. Die Dosierung der Nährsubstrate sollte in dieser Phase an die Utilisationsmöglichkeiten des erkrankten Organismus adaptiert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Rückfall in die Ebb-Phase jederzeit möglich ist.

Erst nach Beseitigung der stressauslösenden Ursachen kann der Patient die **Reparationsphase** erreichen. Die nunmehr physiologischen neuro-endokrinen Verhältnisse erlauben eine ungestörte Substratverwertung. Positive Energie- und Stickstoffbilanzen können nun angestrebt werden. In der Regel jedoch wird der Patient die Reparationsphase (anabole Phase) erst nach Verlassen der Intensivstation erreichen.

### Postoperativer Ileus

Die postoperative Darmatonie mit (paralytischem) Ileus gehört zu den schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen und stellt nach neuerer Literatur einen der Hauptfaktoren für einen verlängerten stationären Klinikaufenthalt dar. Sie tritt am häufigsten und ausgeprägtesten nach großen bauchchirurgischen Eingriffen auf, findet sich jedoch ebenfalls nach peripheren Operationen. Die postoperative Darmatonie betrifft alle Teile des Gastrointestinaltrakts, wenn auch mit unterschiedlicher Intensität und Dauer. Während sich die Motilität des Magens nach bauchchirurgischen Eingriffen im Regelfall innerhalb von 24 h normalisiert, dauert die Motilitätsstörung des Kolon meist bis zu drei Tagen an. Gegenwärtig wird angenommen, dass der postoperative Schmerz einen spinalen Reflexbogen mit hemmendem Einfluss auf die gastrointestinale Motilität aktiviert. Zusätzlich ist in der allgemeinen postoperativen Stresssituation der Sympathikotonus erheblich gesteigert, was per se zu einer Hemmung der intestinalen Motilität führt.

### Enterale versus parenterale Ernährung - Darm und Postaggression

Da die Funktion der „vitalen“ Organe beim Intensivpatienten im Mittelpunkt des Interesses steht, wird dem Gastrointestinaltrakt noch immer eine zu geringe Beachtung geschenkt. Dabei kommt dem Darm als Schockorgan eine zentrale Rolle im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels zu und er wird dementsprechend auch als „Motor des Sepsis“ bezeichnet. Es kommt zu Veränderungen der Motilität, der Absorption und immunologischer Funktionen mit zum

Teil erheblichen Folgen für den Gesamtorganismus. Eine Permeabilitätsstörung der intestinalen Barriere mit nachfolgender Translokation von Bakterien bzw. bakteriellen Bestandteilen (Endotoxine, Peptidoglykane) aus dem Darm gilt als ein wichtiger Auslöser des systemischen Inflammationssyndroms (SIRS), aus dem sich in Folge ein Multiorganversagen entwickeln kann. Als mögliche Faktoren der Darmwandschädigung werden im Rahmen der „Gut Injury Hypothese“ Ischämie, Reperfusion, Inflammation, Änderungen der Keimflora, Malnutrition, aber auch Hyperalimentation betrachtet. Nach zahlreichen tierexperimentellen Nachweisen konnte auch beim Menschen eine Korrelation zwischen der bakteriellen Translokation und der Inzidenz von septischen Komplikationen gezeigt werden. Es gibt zahlreiche Faktoren, die für die enterale Ernährung im Vergleich zur parenteralen Ernährung in Bezug auf die Prävention darmassoziierter septischer Komplikationen relevant sind. Einerseits ist die Gefahr einer Translokation von Bakterien aus dem Darm unter enteraler Ernährung geringer als unter parenteraler Ernährung. Daneben führt die enterale Ernährung auf physiologische Weise zu einer Stimulation der Peristaltik und kann eine Darmstase (Paralyse) verhindern, die häufig durch intraperitoneale Eingriffe, septische Komplikationen, aber auch Narkotika und Sedativa ausgelöst wird. Darüber hinaus bedingt der Verzicht auf enterale Nahrungszufuhr eine Abnahme der Gewebemasse des Darmes, der Zottenhöhe sowie der Funktion des darmassozierten lymphatischen Gewebes. Die enterale Ernährung trägt zum Erhalt der biliären IgA-Sekretion bei, während die totale parenterale Ernährung zu deren Abnahme führt. Da die Erhaltung einer intakten intestinalen Mukosabarriere ein elementares Ziel der Ernährungstherapie darstellt, kommt der frühzeitigen postoperativen bzw. posttraumatischen enteralen Ernährung eine zentrale Bedeutung zu (1). „If the gut works, use it!“

### Beginn der enteralen Ernährung

In einer eigenen multizentrischen Untersuchung (2) mit 661 Patienten konnte gezeigt werden, dass die frühzeitige Substratzufuhr nach Aufnahme auf die Intensivstation die Krankenhausverweildauer verkürzen kann (Abb. 1a). Verschiebt sich der Beginn der parenteralen Ernährung um einen Tag, so verlängert sich der Krankenhausaufenthalt um 1,42 Tage. Ein früherer enteraler Ernährungsaufbau nach der Phase der parenteralen Ernährung führte hingegen sowohl zu einer kürzeren Klinikverweildauer (Abb. 1b) als auch zu einer Abnahme der Mortalität (Abb. 1d). Diese Daten bestätigen damit die jüngsten Ernährungsrichtlinien der DGEM (1), die einen möglichst frühzeitigen Beginn der enteralen Ernährung empfehlen. Eine in diesem Zusammenhang interessante Beobachtung war, dass sich der Beginn der enteralen Ernährung immer dann besonders verzögerte, wenn vorher hohe Kalorienmengen parenteral appliziert worden waren (Abb. 1c). In diesem Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine aus Sicht der Behandelnden gut etablierte parenterale Ernährung nicht früh genug dazu Anlass gab, eine enterale Ernährung zu initiieren. Daher muss gefordert werden, auch bei bedarfsgerecht laufender parenteraler Er-

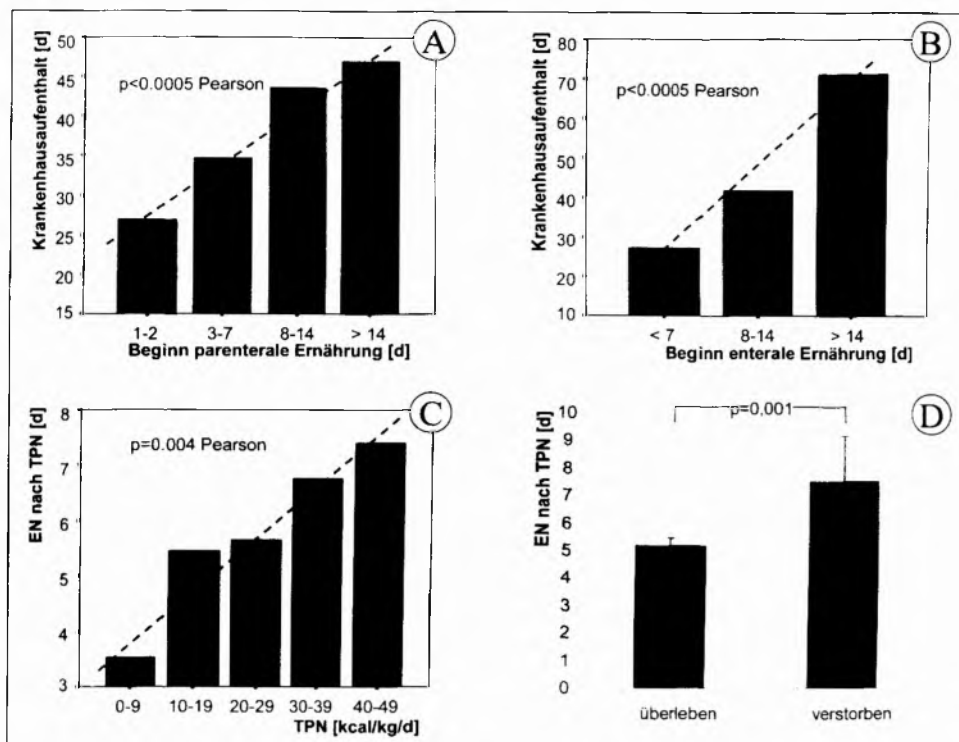


Abb. 5 A-D: Effekte der enteralen und parenteralen Substratzufuhr auf das Überleben und die Krankenhausverweildauer bei 661 Patienten (2)

nahrung, zumindest täglich den Beginn einer enteralen Ernährung zu erwägen.

### Therapie der verminderten intestinalen Motilität

Wie bereits dargestellt, trägt die frühe enterale Ernährung nachweislich zu einer verbesserten Patientenprognose bei (1) und stellt *per se* den physiologischsten und stärksten propulsorischen Reiz für den Gastrointestinaltrakt dar. Trotzdem ist eine verminderte intestinale Motilität ein allgegenwärtiges Problem in der Intensivmedizin, das einer bedarfsdeckenden enteralen Ernährung (Akutphase 15-20 kcal/kg/d, später 25- 35(max.) kcal/kg/d) entgegensteht. In solchen Fällen, oder wenn eine enterale Zufuhr innerhalb von 7 Tagen absehbar nicht möglich sein wird, empfiehlt sich eine zusätzliche parenterale Ernährung (1).

Die Ursachen für intestinale Motilitätsstörungen sind vielfältig und im Einzelfall nicht abstellbar (Schädel-Hirn-Trauma, abdominelle Eingriffe, Sepsis, Hyperglykämie, Bauchlagerungstherapie, systemische Katecholamin- oder Opiattherapie, etc.). Neben dem Resorptionsdefizit führt eine verzögerte Magenentleerung zu vermehrter bakterieller Besiedlung, ösophagealem Reflux und damit erhöhtem Aspirationsrisiko. Prokinetika sind in der Lage solche Motilitätsstörungen abzuschwächen. Metoclopramid (3 x 10 mg i.v.) antagonisiert inhibitorische Dopaminwirkungen auf den Darm, sensibilisiert den Intestinaltrakt für Acetylcholin und steigert den Tonus des unteren Ösophagussphinkters. Erythromycin (3 x 200mg i.v.), verbessert die Kinetik des proximalen Intestinum durch Aktivierung von enteralen Motilinrezeptoren. Diese beiden Prokinetika stellen (neben Cisaprid, das wegen

kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde) in einer Meta-Analyse von Booth (3) die wesentlichen Therapieoptionen zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität dar. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich eine häufige Verwendung von Erythromycin zur Motilitätssteigerung ungünstig auf die mikrobiologische Resistenzlage auswirkt, verbleibt unter Nutzen-Risiko-Aspekten die Applikation von Metoclopramid als beste verfügbare Therapieoption (3).

Der Umstieg von opiatbasierten Analgosedierungsregimen beispielsweise auf Ketamin kann ebenfalls die Inzidenz und Dauer intestinaler Transportstörungen verringern. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die enterale Applikation von Naloxon 4 x 8 mg/d ebenso geeignet ist, das Rücklaufvolumen sowie die Pneumonierate bei analgosedierten Patienten zu reduzieren, ohne den systemischen Fentanylbedarf zu verändern (4). Röntgenkontrastmitteleinläufe, die aufgrund ihrer osmotischen Aktivität gelegentlich zur Darmstimulierung eingesetzt werden, haben ein nicht zu unterschätzendes Nebenwirkungsspektrum und sollten daher unterbleiben.

Eine weitere attraktive Form der Darmstimulation kann insbesondere im Rahmen der Fast Track Chirurgie durch kontinuierliche thorakale Katheter-Epiduralanalogie (TEA) und der damit verbundenen intestinalen Sympathikolyse erreicht werden (5, 6).

Im Gegensatz zu antiadrenergen oder cholinergen Pharmaka hemmt die segmentale Blockade thorakaler Rückenmarkabschnitte selektiv die nozizeptiven Afferenzen und sympathischen Efferenzen ohne Beeinflussung der abdominalen parasympathischen Innervation über den N. vagus und den Plexus hypogastricus. Daher führt die TEA bei entsprechend

adaptierter Ausdehnung zu einem Überwiegen der parasympathischen Aktivität. Ein zusätzlicher potenziell günstiger Effekt der gastrointestinalen Sympathikolyse durch TEA ist die Zunahme des gastrointestinalen Blutflusses. Dieser ist von zentraler Bedeutung für die Heilung und für die Integrität gastrointestinaler Anastomosen, wie auch für die Normalisierung der Darmmotilität.

Eigene Daten, die bei Patienten nach radikaler Cystektomie erhoben wurden (7), belegen die Überlegenheit der TEA im Bezug auf das Wiedereinsetzen einer regelrechten Darmmotilität (Abb. 2) und der Vermeidung eines postoperativen paralytischen Ileus (Abb. 3), gegenüber der patientenkontrollierten intravenösen Opioidanalgesie (PCIA), die derzeit noch immer als schmerztherapeutischer Goldstandard gilt.

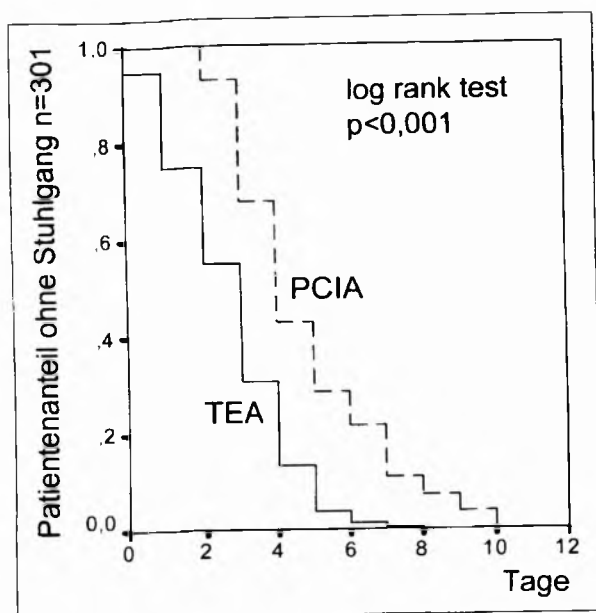


Abb. 6: Darmtätigkeit nach 301 radikalen Cystektomien (7). Thorakale Epiduralanalgesie (TEA) vs. Patientenkontrollierte i.v. Opiatanalgesie (PCIA)

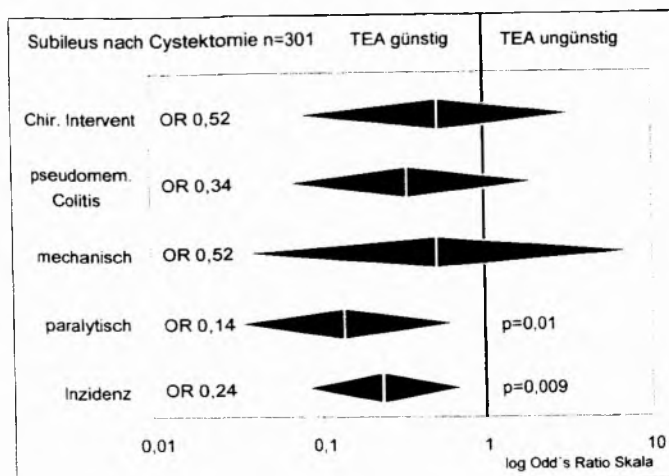


Abb. 7: Ileusinzidenz nach Cystektomie. Effekt thorakaler Epiduralanalgesie Odd's Ratio und 95% Konfidenzintervall (7)

## Schlussfolgerung

Die Erhaltung und Wiederherstellung der intestinalen Integrität ist neben der Stabilisierung und Behandlung der „vitalen“ Organsysteme eine wesentliche Aufgabe des Intensivmediziners, da viele Spätkomplikationen ursächlich vom Darm ausgehen und über Leben oder Tod des Patienten entscheiden können. Daher muss eine angemessene Ernährungstherapie im Fokus des Kliniklers liegen. Hierzu gehören: frühe (möglichst enterale, postpylorische) Substratzufuhr, ggf. parenterale Ergänzung (bis zur Bedarfsdeckung s.o.) sowie Einsatz von Prokinetika (ggf. thorakale Epiduralanalgesie), 45° Oberkörperhochlagerung. Darüber hinaus scheinen immunmodulatorische Ansätze mit der Gabe von Glutamin darmprotektiv zu wirken (8) und die Überlebensrate zu verbessern.

## Literatur

1. Kreymann G, Ebner C, Hartl W, von Heymann C, Spies C (2003) DGEM- Leitlinie Enterale Ernährung: Intensivmedizin. *Aktuel Ernähr Med* 28 (Suppl. 1): S42-S50
2. Koch T, Heller AR (2004) Outcome-Effekte einer parenteralen Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren - Eine multizentrische Analyse bei 661 Patienten. *Aktuel Ernähr Med* (im Druck)
3. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG (2002) Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30 (7): 1429-35
4. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K (2003) Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 31 (3): 776-80
5. Litz RJ, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM (1999) Kombinierte Anästhesieverfahren. *Anaesthesist* 48 (6): 359-72
6. Heller AR, Litz RJ, Djonlagic I, Manseck A, Koch T, Wirth MP, Albrecht DM (2000) Kombinierte Anästhesie mit Epiduralkatheter - Eine retrospektive Analyse des perioperativen Verlaufs bei Patienten mit radikalen Prostatektomien. *Anaesthesist* 49 (11): 949-59
7. Wiessner D, Litz RJ, Heller AR, Leike S, Hakenberg O, Georgiev M, Koch T, Wirth MP (2004) Continuous thoracic epidural analgesia reduces incidence and duration of postoperative ileus in patients undergoing radical cystectomy. *Eur Urol* 3 (2): 592
8. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30 (9): 2022-9