

**DIPLOMARBEIT**

**Therapieeffizienz von Erythromycin bei Gastroparesen  
nach herzchirurgischen Eingriffen**

eingereicht von

**Christopher Guido Matitz**

Mat.Nr.: 0433008

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin/  
Klinische Abteilung für Anästhesie, für Herz- und Gefäßchirurgie  
und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Sonja Fruhwald**

und

**OA Dr. med. univ. Johann Kainz**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz am 26. März 2010*

*Christopher Guido Matitz*

Anmerkung:

Zur Erleichterung der Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. In dieser Schreibweise sind somit männliche und weibliche Personen eingeschlossen, entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

## **Vorwort**

Als ich im Frühjahr 2009 den zweiten Studienabschnitt beendete, wurde mir klar, dass ich mir nunmehr Gedanken über die bevorstehende Diplomarbeit und vor allem deren Thema machen musste.

Da ich mich schon seit längerer Zeit für die Anästhesiologie und Intensivmedizin interessierte, nahm ich mit der gleichnamigen Universitätsklinik am LKH Graz Kontakt auf, wo ich Frau Prof. Fruhwald kennen lernen durfte.

Nach unserem ersten Gespräch unterbreitete sie mir den Vorschlag, eine retrospektive Studie zum Thema Gastroparese bei kritisch kranken Patienten durchzuführen. Da mich der Verdauungstrakt in der bisherigen Studienzeit nicht sehr interessierte, konnte ich mir zuerst wenig unter diesem Thema vorstellen.

Erst durch ein Praktikum an der Herz-Transplant Intensivstation und durch eine umfangreiche Literaturrecherche zum Thema Gastroparese, deren Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie, lernte ich die Probleme der Intensivmediziner besser zu verstehen und entdeckte ein neues Interessensgebiet für mich.

Diese vorliegende Arbeit dokumentiert, dass Intensivmediziner nicht nur mit Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstraktes oder der Nieren konfrontiert werden. Ebenso muss der Gastrointestinaltrakt einen wichtigen Stellenwert im Therapiekonzept haben, um die Morbidität und Mortalität zu senken und das Outcome der Patienten zu verbessern.

## Danksagungen

Ohne die großartige Unterstützung von **Frau Prof. Sonja Fruhwald** hätte die Ausarbeitung dieser Diplomarbeit viel mehr Zeit erfordert. In kurzer Zeit hatte sie alle Vorkehrungen getroffen, sodass ich Zugang zu Literatur bekam und sehr schnell mit der Datenprotokollierung beginnen konnte. Bei einem Praktikum im sechsten Jahr, führte sie mich mit großem Engagement in die Welt der Herzanästhesie und Intensivmedizin ein, hörte sich geduldig meine Probleme an und gab mir wertvolle Ratschläge für meine Diplomarbeit. Für ihre Hilfe und aufbauenden Worte möchte ich ihr danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch **Herrn OA Johann Kainz**. Er half mir besonders bei der Interpretation der Statistik und begleitete mich ebenfalls in meinem Praktikum auf der Anästhesie und Herz-Transplant Intensivstation. Durch seine Erklärungen hat er es verstanden, physikalische Gesetze auf Therapiekonzepte bei kritisch kranken Patienten umzulegen. Dies half mir, das Fach Physik wieder etwas sympathischer und verständlicher zu finden.

Dank schulde ich auch meinem guten Freund **Herrn Mag. Dr. Christian Kösslbacher**. Er gab mir die nötigen Einblicke um mich im MS Excel zurechtzufinden. Ebenso stellte er für mich die Protokolltabellen für die Patientendokumentation zusammen.

Mein Dank gilt auch **Frau Eva Tatzl** und **Frau Simone Tischler**. Sie arbeiten als medizinisch technische Analytikerinnen an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Sie waren mir eine sehr große Hilfe beim Protokollieren der Patientendaten.

Von ganzem Herzen möchte ich aber **meinen Eltern** danken. Sie haben mich bei allen Entscheidungen unterstützt und nie an mir gezweifelt. Für ihre liebevolle und sorgvolle Unterstützung werde ich immer dankbar sein!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Mehr als 50% kritisch kranker Patienten einer Intensivstation entwickeln eine Störung der gastrointestinalen (GI) Motilität. Folge dieser Motilitätsstörung ist, dass die betroffenen Patienten unter anderem nicht adäquat enteral ernährt werden können. Darüber hinaus steigt die Gefahr für pulmonale Aspirationen, sowie die Gefahr einer Sepsis durch Störung der intestinalen Barrierefunktion mit konsekutiver bakterieller Translokation. Daraus resultiert eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität. Erythromycin, ein Makrolidantibiotikum, wird als so genannte „off label“ Therapie (außerhalb der Zulassung) bei schwerer Gastroparese eingesetzt. Gegenwärtig gibt es jedoch keine Daten wie oft Erythromycin in dieser Indikation eingesetzt wird und wie effektiv die Therapie bei postoperativen Patienten tatsächlich ist.

**Methodik:** In einer retrospektiven Studie wurden jene Patienten ermittelt, die in den Kalenderjahren 2007 und 2008 mindestens 4 Tage an der chirurgischen Herz-Transplant Intensivstation (HINT) des LKH Universitätsklinikums Graz stationär waren und an einer schweren Gastroparese (Restmengenproduktion über Magensonde  $\geq 600\text{ml/Tag}$ ) litten. Untersucht wurde die Wirkung von Erythromycin in Bezug auf die Restmengenreduktion, sowie mögliche Einflüsse parallel laufender Katecholamine bzw. einer Analgosedierung auf die Therapie mit dieser Substanz. Hierzu wurden die Restmengen an fünf aufeinander folgenden Tagen (Tag vor Beginn der Therapie mit Erythromycin, Therapietage (1-3) und erster posttherapeutischer Tag) ermittelt und eine mögliche Verringerung derselben unter Erythromycintherapie untersucht. Eine Restmengenreduktion von  $\geq 70\%$  des Ausgangswertes wurde als Therapieerfolg gewertet. Die Ergebnisse wurden mittels des Statistikprogramms „R“ ausgewertet.

**Resultate:** Innerhalb des Beobachtungszeitraumes lagen 628 Patienten länger als vier Tage auf der HINT. 142 Patienten waren unvollständig dokumentiert und mussten a priori aus der Studie ausgeschlossen werden. Von den übrigen 486 Patienten, litten 56 (12%) unter einer schweren Gastroparese. Bei 33 dieser Patienten kam Erythromycin zur Therapie der Gastroparese zum Einsatz. Die „Non-Responder“ Rate (keine Restmengenreduktion  $\geq 70\%$  vom Ausgangswert)

lag nach dem ersten Therapietag bei 76% (n=25). Jedoch konnten nach dreitägiger Gabe von Erythromycin die Restmengen signifikant gesenkt werden (von  $400 \pm 325$  auf  $150 \pm 280$  ml/Tag;  $p < 0,001^{***}$ ). Für die Ko-Medikation mit Propofol und Remifentanyl konnte ein schlechteres Ansprechen der Therapie gezeigt werden.

**Conclusio:** Die vorliegende Studie zeigt, dass der Einsatz von Erythromycin als „Prokinetikum“ die Restmengenproduktion zu senken vermag. Allerdings war eine Therapiedauer von 3 Tagen notwendig, um die gleichen Effekte zu erzielen, wie in anderen Studien nach einem Therapietag. Angesichts zunehmender bakterieller Resistenzentwicklungen, potentiell gefährlicher Nebenwirkungen des Medikaments, sowie der noch nicht gänzlich geklärten Pathophysiologie der postoperativen Magenentleerungsstörung bei kritisch kranken Patienten, muss der Einsatz dieser Substanz jedoch wohl überlegt sein. Neue Studien sollten nicht nur die Nebenwirkungen besser abklären, sondern auch der Frage nach prophylaktischen Maßnahmen, zur Vermeidung der Gastroparese, mehr Gewicht schenken.

## Abstract

**Background:** More than 50% of critically ill patients in intensive care units develop disturbances of the gastrointestinal (GI) motility. The consequence of this motility disorder is, the inability to feed this patients adequately. In addition, the risk of pulmonary aspiration increases as well as the risk of sepsis due to disruption of intestinal barrier function with subsequent bacterial translocation. This results in a significantly increased morbidity and mortality. Erythromycin, a macrolide antibiotic, is used as a „off label“ therapy of severe gastroparesis. Currently, there is no data available how often erythromycin is actually used, and how effective this therapy in postoperative patients is.

**Methods:** In a retrospective study, patients from 2007 and 2008 suffering from severe gastroparesis (gastric residual volume  $\geq$  600ml/day) with at least 4 days stay in the surgical intensive care unit for Heart and Transplantation (HINT) of the University Hospital of Graz, were identified. The effect of erythromycin in relation to the reduction of the gastric residual volume was analyzed, and possible effects of parallel catecholamines or sedation to therapy with this compound were investigated. The gastric residual volumes were analyzed on five days (day before start of treatment with erythromycin, days of therapy (1-3) and on the first post-therapeutic day). A reduction of gastric residual volume of  $\geq$ 70% from baseline was considered as a therapeutic success. The results were analyzed with the statistical program „R“.

**Results:** Within the observation period, 628 patients had more than four days on the HINT. 142 patients were incompletely documented and were excluded from the study. Within the remaining 486 patients, 56 (12%) suffered from severe gastroparesis. In 33 patients (7%), erythromycin was used for the treatment of gastroparesis. The „non-responder“ rate (no reduction of gastric residual volume  $\geq$  70% from baseline) was after the first day of therapy at 76% (n = 25). Nevertheless, after three days administration of erythromycin, the gastric residual volume was significantly reduced (from  $400 \pm 325$  to  $150 \pm 280$  ml/day;  $p < 0.001^{***}$ ). Propofol and remifentanyl were associated with poor response to prokinetic therapy.

**Conclusion:** The present study shows, that the use of erythromycin as a „prokinetic agent“ decreases the gastric residue volume, however, a treatment duration of 3 days was necessary to achieve the same effects as in other studies after one day of therapy. Given the increasing development of bacterial resistance, a potentially dangerous adverse effect of the drug, and not yet completely clarified, the use of this substance should be carefully considered. New studies should clarify adverse effects, and also the question of prophylactic precaution to avoid gastroparesis.

# Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT</b> .....	<b>II</b>
<b>DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>X</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Anatomische Grundlagen des Magens</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Lage und Abschnitte des Magens.....	2
1.1.2 Die Muskulatur des Magens .....	3
<b>1.2 Physiologische Grundlagen der Magenmotilität</b> .....	<b>4</b>
1.2.1 Die Regulation der Magenmotilität.....	4
1.2.2 Das myoelektrische Grundmuster der „slow waves“ .....	5
1.2.3 Die digestive Motilität .....	6
1.2.4 Die interdigestive Motilität .....	7
<b>1.3 Die Gastroparese</b> .....	<b>8</b>
1.3.1 Definition, Ursachen und Pathophysiologie .....	8
1.3.1.1 Die permanente Form der Gastroparese .....	8
1.3.1.2 Die passagere Gastroparese des kritisch kranken Patienten .....	10
1.3.2 Diagnostik von Magenentleerungsstörungen .....	13
1.3.3 Therapieoptionen bei Motilitätsstörungen des Magens .....	17
1.3.3.1 Allgemeine Maßnahmen .....	17
1.3.3.2 Prokinetische Therapiemöglichkeiten .....	18
1.3.3.2.1 Dopamin-Rezeptor-Antagonisten .....	18

1.3.3.2.2	Motilin-Rezeptor-Agonist: Erythromycin .....	20
1.3.3.3	Postpylorische Ernährung .....	21
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE – RESULTATE .....</b>	<b>25</b>
3.1	Allgemeine Ergebnisse .....	25
3.2	Ergebnisse der Patienten mit schwerer Gastroparese und Erythromycintherapie ...	26
3.2.1	Häufigkeit und Demographie .....	26
3.2.2	Effekt von Erythromycin auf die Restmengen nach dreitägiger Therapie .....	29
3.2.3	Subgruppenanalyse: Non-Responder Rate nach dem ersten Therapietag .....	31
3.2.4	Potentielle Einflüsse der Ko-Medikation auf die Therapie mit Erythromycin .....	32
3.2.5	Einfluss der Darmparalyse auf die Therapie mit Erythromycin.....	36
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSIO.....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>42</b>
	<b>ANHANG – DATENBLATT.....</b>	<b>47</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>48</b>

## Glossar und Abkürzungen

HINT	Herz-Transplant Intensivstation
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
LKH	Landeskrankenhaus
ICC	interstitielle Zellen von Cajal
ZNS	Zentralnervensystem
N.	Nervus
Nn.	Nervi
CCK	Cholezystokinin
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
GRP	Gastrin Releasing Peptide
Ach	Acetylcholin
NO	Stickstoffmonoxid (Nitric oxide)
5-HT <sub>1</sub> , 5-HT <sub>3</sub>	5-Hydroxytryptamin
MMC	Migrating Motor Complex
CRF	Cortison Releasing Factor
PONV	post operative nausea and vomiting
<sup>111</sup> Indium-DTPA	<sup>111</sup> Indium-Diethyltriaminpentaacetat
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
AUC	Area under the curve
GI-Motilität	Gastrointestinale Motilität
D <sub>2</sub> -Rezeptor	Dopamin <sub>2</sub> -Rezeptor
KHK	Koronare Herzkrankheit
AST	Aortenklappenstenose
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
MINS	Mitralklappeninsuffizienz
MIST	Mitralklappenstenose
TRINS	Trikuspidalklappeninsuffizienz
komp. NINS	kompensierte Niereninsuffizienz
term. NINS	terminale Niereninsuffizienz

DM	Diabetes Mellitus
DCMP	Dilatative Cardiomyopathie
ICMP	Ischämische Cardiomyopathie
AIST	Aortenisthmusstenose
FDA	U.S. Food and Drug Administration

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ANATOMISCHE ABSCHNITTE DES MAGENS .....	2
ABBILDUNG 2: FUNKTIONELLE EINTEILUNG DES MAGENS .....	3
ABBILDUNG 3: LOKALISATION DES SCHRITTMACHERS .....	5
ABBILDUNG 4: STATIONÄRE AUFNAHMEN IN DEN JAHREN 2007 UND 2008.....	22
ABBILDUNG 5: PATIENTEN MIT EINER LIEGEDAUER ÜBER VIER TAGE .....	25
ABBILDUNG 6: MAXIMAL ERREICHTE RESTMENGEN.....	26
ABBILDUNG 7: HAUPT- UND BEGLEITDIAGNOSEN UND DEREN HÄUFIGKEIT .....	28
ABBILDUNG 8: RESTMENGENVERLAUF .....	29
ABBILDUNG 9: RESTMENGENMESSUNG NACH ABSCHLUSS DER THERAPIE.....	30
ABBILDUNG 10: RESTMENGENVERLAUF RESPONDER/ NON-RESPONDER .....	31
ABBILDUNG 11: RESTMENGENVERLAUF–REMIFENTANIL.....	32
ABBILDUNG 12: RESTMENGENVERLAUF–PROPOFOL .....	33
ABBILDUNG 13: RESTMENGENVERLAUF–NOREPINEPHRIN/NORADRENALIN .....	34
ABBILDUNG 14: RESTMENGENVERLAUF–DOBUTAMIN.....	35
ABBILDUNG 15: RESTMENGENVERLAUF–DARMPARALYSE.....	36

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: URSACHEN DER PERMANENTEN GASTROPARESE .....	9
TABELLE 2: URSACHEN DER PASSAGEREN GASTROPARESE.....	10
TABELLE 3: SYMPTOME DER GASTROPARESE UND DEREN HÄUFIGKEIT .....	13
TABELLE 4: RICHTLINIEN FÜR DIE STANDARDISIERUNG DES PARACETAMOL- RESORPTIONSTESTS .....	14
TABELLE 5: IN DER DOKUMENTATION ERFASSTE PATIENTENPARAMETER.....	23
TABELLE 6: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTEN DIE MIT ERYTHROMYCIN BEHANDELT WURDEN .....	27

# 1 Einleitung

Die primäre Aufgabe des GI-Traktes ist es die Nahrung aufzunehmen und zu verarbeiten. Eine weitere wichtige Funktion ist die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion zum Schutz vor pathogenen Nahrungsbestandteilen, aber auch gegen die potentiell gefährliche Darmmikroflora [1].

Kritisch kranke Patienten haben ein hohes Risiko, während ihres Intensiv Aufenthaltes eine Störung der GI-Motilität zu entwickeln [1]. Diese Störungen können alle Abschnitte des GI-Traktes betreffen und sich als Gastroparese, postoperativer Ileus, Darmparalyse des kritisch Kranken oder auch als Ogilvie`s Syndrom manifestieren.

Die Symptome einer Gastroparese sind sehr unspezifisch, daher wird gerade beim extubierten Patienten die Erkrankung nur sehr selten diagnostiziert. Beim intubierten Patienten fallen erhöhte Restmengen (Regurgitation von Mageninhalt) über die Magensonde auf. Die Folgen sind eine unzureichende Nahrungsaufnahme, vermehrte pulmonale Infektionen durch stille Aspiration, eine Störung der intestinalen Barrierefunktion und die erhöhte Gefahr einer bakteriellen Translokation. Diese Komplikationen können mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet sein [1, 2].

Ziel dieser Diplomarbeit war es, erstmals die Häufigkeit schwerer Gastroparesen an der Herz-Transplant Intensivstation (HINT) des LKH Univ.-Klinikums Graz zu untersuchen. Weiters dokumentiert die Ausarbeitung die Anzahl der Patienten mit Erythromycintherapie und erfasst die Therapieeffizienz von Erythromycin in dieser Indikation.

Der erste Teil dieser Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der Gastroparese, den diagnostischen Möglichkeiten und den Therapieoptionen. Anatomische und physiologische Grundlagen des Magens sollen helfen die Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes besser zu verstehen.

## 1.1 Anatomische Grundlagen des Magens

### 1.1.1 Lage und Abschnitte des Magens

Der Magen liegt intraperitoneal zwischen Speiseröhre und Duodenum im oberen Abdomen (im Bereich der Regio epigastrica und der Regio hypochondrica sinistra). Die maximale Aufnahmekapazität variiert altersabhängig, von 30 ml bei der Geburt, bis zu 1500ml im Erwachsenenalter [3].

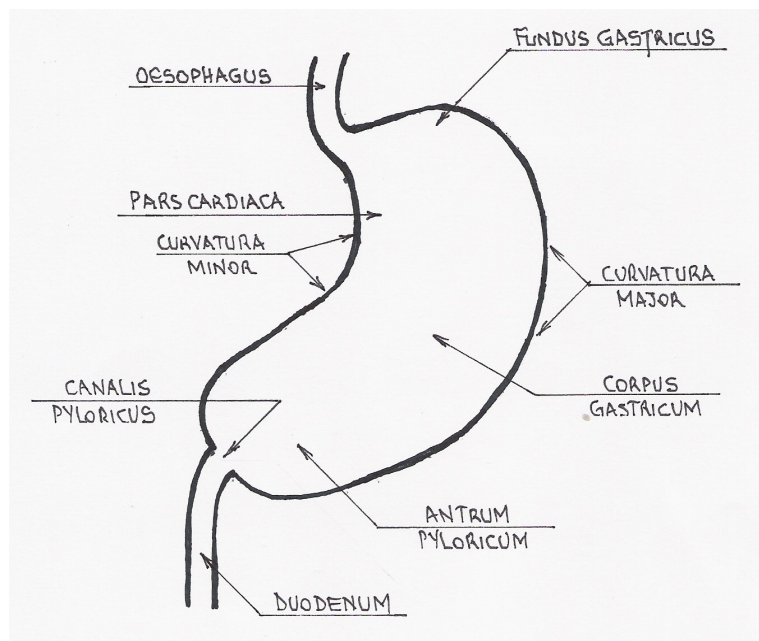
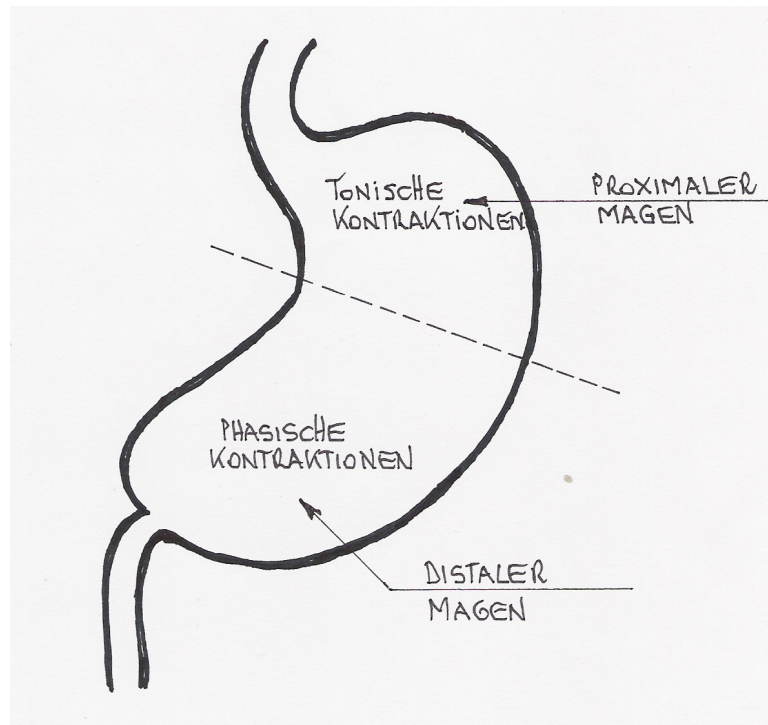


Abbildung 1: Anatomische Abschnitte des Magens

In Abbildung 1 werden die anatomischen Abschnitte des Magens dargestellt. Im Bereich der **Pars cardiaca** mündet der Ösophagus in den Magen. Der **Fundus gastricus** befindet sich links von der Pars cardiaca und ist im Stehen die höchste Stelle des Magens. Das **Corpus gastricum** bildet den Abschnitt zwischen Fundus und Antrum. Die **Pars pylorica** besteht aus dem weiten Antrum pyloricum, sowie aus dem etwa 3 cm langen Canalis pyloricus und trennt den Magen vom Duodenum. Die **Curvatura gastrica major** bezeichnet den konvex geformten Rand des Magenkörpers zwischen Fundus und Antrum. Die **Curvatura gastrica minor** beschreibt den konkav geformten Rand des Magenkörpers [3].

Der Magen kann nicht nur anatomisch sondern auch funktionell in zwei Regionen eingeteilt werden (Abbildung 2). Der proximale Magen besteht aus Cardia, Fundus und dem proximalen Anteil des Corpus. Der Fundus dient als Reservoir und fördert die Nahrung mittels tonischer Kontraktionen in den distalen Magenanteil (distaler Teil des Corpus, Antrum und Pylorus). Die phasischen Kontraktionen des distalen Magens zerkleinern und homogenisieren die Nahrung [4].



**Abbildung 2: Funktionelle Einteilung des Magens**

### 1.1.2 Die Muskulatur des Magens

Die Dicke der Magenmuskulatur schwankt zwischen 2 mm im Bereich der Cardia und 6 mm im Bereich des Pylorus. Die äußerste Schicht der Magenmuskulatur ist das **Stratum longitudinale**. Die mittlere Schicht (**Stratum circulare**) ist in der gesamten Magenwand zu finden. Zwischen Stratum circulare und Tela submucosa, im Bereich von Fundus und Corpus des Magens, liegt eine dritte (innerste) Muskelschicht, die **Fibrae obliquae** [3, 4].

## **1.2 Physiologische Grundlagen der Magenmotilität**

### **1.2.1 Die Regulation der Magenmotilität**

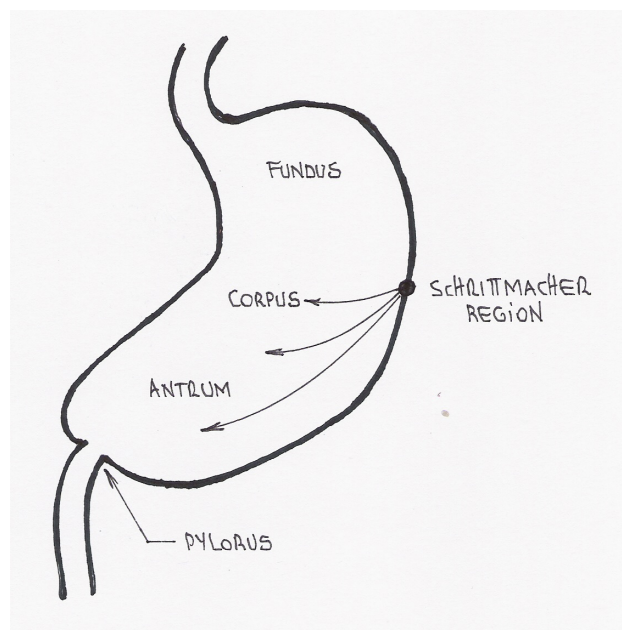
Die Motilität des Magens wird vom enterischen Nervensystem und indirekt durch höhere Abschnitte des Nervensystems (Parasympathikus) sowie durch hormonelle Einflüsse gesteuert. Die wichtigste nervale Verbindung ist parasymphatisch (Nervus Vagus) und hat eine stimulierende Wirkung auf die digestive Peristaltik. Viel geringer ist die sympathische Innervation des Magens durch den Nervus Splanchnicus, der als hemmenden Neurotransmitter Noradrenalin freisetzt. Die sympathische Innervation spielt bei der Verdauung eine untergeordnete Rolle, hat allerdings einen ausgeprägten hemmenden Einfluss auf die Motilität [4].

Hormone können direkt an ihre Rezeptoren binden und so die Magenperistaltik beeinflussen. Die wichtigsten humoralen Vermittler sind Cholezystokinin (CCK), Sekretin, Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), Gastrin, Somatostatin, Dopamin, Gastrin releasing Peptide (GRP) und Glukagon. Beispielsweise werden VIP und Stickstoffmonoxid (NO), welche die Dehnung des proximalen Magens aktiv unterstützen, durch den Neurotransmitter Acetylcholin (Ach) freigesetzt. Motilin steigert hingegen die tonischen Kontraktionen des Fundus. 5-Hydroxytryptamin ist ebenso ein wichtiger Schlüsseltransmitter. 5-HT<sub>1</sub> Rezeptoren gewährleisten eine Hemmung der Magenentleerung, während 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren die Entleerung steigern [4, 5, 6].

Die Neurone des enterischen Nervensystems sind in der Wand des GI-Traktes lokalisiert und in zwei Plexus angeordnet. Der Plexus Myentericus (Auerbach) liegt zwischen Stratum longitudinale und Stratum circulare, dessen Aufgabe die Motilitäts-Steuerung des gesamten GI-Traktes ist. Der Plexus Submucosus (Meissner) ist zwischen Stratum circulare und der Lamina muscularis mucosae lokalisiert. Dieser kontrolliert die Sekretion der Drüsen von Magen und Darm. Beide Plexus werden von präganglionären Fasern des Parasympathikus innerviert, sodass sie als großes parasymphatisches Ganglion betrachtet werden können [7].

## 1.2.2 Das myoelektrische Grundmuster der „slow waves“

Sowohl für die Nüchternphase (interdigestive Motilität), als auch für die Phase mit Beginn der Nahrungsaufnahme (digestive Motilität), existiert ein eigenes Motilitätsmuster. Für diese Aktivität sind die so genannten „interstitiellen Zellen von Cajal“ (ICC) zuständig. Diese Zellen sind der Schrittmacher des Magens und kontrollieren die Frequenz, die Ausbreitungsgeschwindigkeit sowie den Verlauf der Kontraktionen (Abbildung 3) [4].



**Abbildung 3: Lokalisation des Schrittmachers**

Die ICC kommunizieren über lange Fortsätze untereinander, mit den glatten Muskelzellen sowie mit den Zellen des Plexus Myentericus und Submucosus. Sie initiieren „slow waves“, welche nur dann muskuläre Kontraktionen auslösen, wenn die Muskelzellen über ein bestimmtes Schwellenpotential (über  $-40\text{mV}$ ) hinaus depolarisiert werden (Aktionspotential). Die Depolarisierbarkeit dieser Zellen wird durch die Freisetzung hemmender oder stimulierender Neurotransmitter beeinflusst [7]. Die Frequenz der „slow waves“ variiert innerhalb des GI-Traktes. Im Magen ist die Frequenz auf maximal 3 Zyklen pro Minute begrenzt, wo hingegen im Duodenum 12 Zyklen pro Minute auftreten [4].

### 1.2.3 Die digestive Motilität

Die digestive Motilität beginnt mit der **Dehnung des proximalen Magenanteiles**. Diese Reaktion kann in zwei getrennte Vorgänge eingeteilt werden. Einerseits die Relaxation des Magens als Antwort auf den aktiven Prozess des Schluckens. Andererseits die Akkommodation, eine Relaxation des Fundus, ohne Anstieg des intraluminalen Druckes. Die Akkommodation wird durch Mechano-Rezeptoren im Magen, als Reaktion auf die ankommende Nahrung initiiert [4].

Tonische Kontraktionen entleeren den Speisebrei ins Corpus, von hier befördern ihn phasische Kontraktionen weiter ins Antrum. Durch diese Vorwärtsbewegung und eine Retropulsion (das Zurücktreiben des Speisebreis ins proximale Antrum) wird der Speisebrei zerkleinert, bis er den Pylorus passieren kann. Dies führt zu einer Homogenisierung und Vergrößerung der Oberfläche des Speisebreis, sodass später die Verdauungsenzyme effizienter arbeiten können [4, 7].

Die **Magenentleerung** beginnt nach der Homogenisierung (gleichmäßige Vermischung) der Nahrung. Dazu öffnet sich der Pylorus und kleine Nahrungsteilchen (< 2mm) werden in das Duodenum entleert. Als Schlüsselmediator der Pylorusrelaxation wurde Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert. Opioide, die ebenfalls durch vagale Efferenzen freigesetzt werden, führen zu Kontraktionen des Pylorus. Die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung beeinflusst die Entleerungszeit. Normalerweise werden Flüssigkeiten sehr schnell entleert, während die Entleerung von festen Nahrungsbestandteilen deutlich länger dauert und auch mit dem Fettgehalt der Nahrung variiert [4].

Der Magentonus bzw. die Entleerung wird durch verschiedene Reflexe reguliert. Der „**gastro-gastrale Reflex**“ reguliert die Entleerung des Speisebreis aus dem Fundus, sodass Corpus und Antrum nicht mit Speisebrei überschwemmt werden [2]. Der „**duodeno-gastrale Reflex**“ reguliert die entsprechende Menge an abgegebenen Speisebrei ins Duodenum [8, 9].

#### 1.2.4 Die interdigestive Motilität

Der Migrating Motor Complex (MMC) beginnt einige Stunden nach einer Mahlzeit und besteht aus drei Phasen mit einer Gesamtdauer von ca. 100 Minuten.

**Phase I** (bis zu 45 Minuten) ist durch einen ruhenden Magen charakterisiert. In der **Phase II** (bis zu 90 Minuten) steigert sich die kontraktile Aktivität, wobei unregelmäßige Kontraktionen isolierte Speisereste zusammensammeln, aber nicht austreiben. Die **Phase III** (bis zu 15 Minuten), ist durch eine propulsive Peristaltik charakterisiert, die den Speisebrei ins Duodenum entleert [4].

Während der Phase III ist der Pylorus vollständig geöffnet, sodass das Lumen des Magens vollständig gereinigt wird. Diese so genannte „Housekeeper“ Funktion ist für den GI-Trakt sehr wichtig. Durch eine Dysfunktion akkumulieren unverdauliche Materialien im Magen oder Darm und können so das Lumen verlegen („Bezoars“), sowie bakteriell überwuchern [4].

Die neurohumorale Kontrolle des MMC ist noch nicht vollständig geklärt [4]. Im Magen wird die Phase II vor allem vom Nervus Vagus gesteuert, deshalb bleibt nach einer Vagotomie diese Phase des MMC aus. Die Phase III korreliert mit dem Motilin Plasmaspiegel [10, 11].

Offensichtlich sind auch zentralnervöse Einflüsse, die auf den MMC wirken. So wird während des Schlafes der MMC reduziert. Stress verlangsamt ebenso den MMC Zyklus durch die Freisetzung von Cortison Releasing Factor (CRF) [4].

## **1.3 Die Gastroparese**

### **1.3.1 Definition, Ursachen und Pathophysiologie**

Die Gastroparese ist eine passagere oder permanente Funktionsstörung der Magenmotilität, welche in einer verzögerten Entleerung des Magens, ohne mechanische Obstruktion resultiert [12]. Die Prävalenz liegt bei ca. 4%, wobei die Erkrankung weiblich dominiert ist ( $\text{♀}:\text{♂} = 4:1$ ) [1]. Die Ursache für die Prädisposition von Frauen ist nicht bekannt. Einige Studien zeigen jedoch, dass die Magenentleerung bei Frauen von Natur aus verlangsamt ist [13].

Bei der permanenten Form stehen die idiopathische Gastroparese mit 50% und die diabetische Gastroparese mit 25% im Vordergrund [14]. Bei der passageren Gastroparese stehen die postoperativen bzw. kritisch kranken Patienten ganz oben auf der Liste der Betroffenen (ca. 14% aller Patienten mit Gastroparese) [1].

#### **1.3.1.1 Die permanente Form der Gastroparese**

Die Gastroparese ist häufig multifaktoriell ausgelöst. Die komplexe Interaktion zwischen den glatten Muskelzellen des Magens, dem enterischen Nervensystem und den ICC bietet einen Angriffspunkt für verschiedene Funktionsstörungen. Diese können aus einer peripheren oder enterischen Neuropathie, Abnormalitäten der ICC, Fluktuationen des Blutzuckerspiegels oder psychosomatischen Faktoren resultieren [15].

Über die Ursachen der idiopathischen Gastroparese, die hauptsächlich Frauen zwischen 30 und 40 betrifft, gibt es viele Spekulationen. Mittels Magenwandbiopsien von Patienten mit diabetischer oder idiopathischer Gastroparese konnte bewiesen werden, dass myenterische Ganglien zugrunde gehen und die ICC reduziert sind. Bei einigen Patienten, konnte nach einer akuten viralen GI-Infektion, eine idiopathische Gastroparese nachgewiesen werden, sodass auch Viren als Ursache nicht ausgeschlossen werden können [12].

Die Gastroparese des Diabetikers tritt meist als Spätfolge mit anderen Organkomplikationen auf. Einige Studien zeigen, dass 25-55% der Typ I Diabetiker und 30% der Typ II Diabetiker betroffen sind. Gerade zu Beginn sind die Patienten aber meist asymptomatisch oder leiden nur unter leichten Symptomen der Magenentleerungsstörung [12]. Ein typisches Problem sind die postprandialen Hypoglykämien beim insulinabhängigen Diabetiker. Durch die deutlich verlangsamte Magenentleerung, kann die Glukose nicht schnell genug ins Blut aufgenommen werden, um die applizierte Insulinmenge zu antagonisieren [1].

Die permanente Gastroparese kann in drei Schweregrade eingeteilt werden [15]:

**Grad I (Milde Gastroparese):** Die Symptome sind gut kontrollierbar, der Ernährungszustand wird erhalten.

**Grad II (Kompensierte Gastroparese):** Die Symptome sind stärker ausgeprägt, der Ernährungszustand kann durch Lebensstiländerung und eine medikamentöse Therapie aufrechterhalten werden.

**Grad III (Schwere Gastroparese):** Die Symptome sind auch mit Medikamenten nicht beherrschbar. Gewichtsabnahmen und häufige Hospitalisierungen sind die Folge.

Tabelle 1 fasst jene Erkrankungen zusammen, bei denen häufig eine permanente Gastroparese auftritt.

Idiopathische Genese
Diabetes Mellitus
Niereninsuffizienz
Funktionelle Dyspepsie
Post-Vagotomie Syndrom
Systemischer Lupus Erythematodes
Dermatomyositis
Myopathien
Neurologische Erkrankungen z.B.: Mb. Parkinson

**Tabelle 1: Ursachen der permanenten Gastroparese [16]**

### 1.3.1.2 Die passagere Gastroparese des kritisch kranken Patienten

Bei den postoperativen oder im Rahmen eines Intensiv Aufenthaltes auftretenden Motilitätsstörungen wird entweder eine bereits bestehende Gastroparese aggraviert, oder sie tritt als passagere Form neu auf.

Die Gastroparese des Intensivpatienten entsteht durch eine Dysfunktion der digestiven und interdigestiven Motilität. Dabei zeigt sich, dass beim MMC die Phase I dominiert, die Phase II in der Dauer und Frequenz reduziert ist, die Phase III verlängert sein kann, aber in einem hohen Maße retrograd verläuft [17].

Der Wechsel (Switch) zwischen digestiver und interdigestiver Motilität findet beim kritisch Kranken oft nicht statt. Die Ursachen sind nicht völlig geklärt. Einige Studien zeigen, dass die Kalorienschwelle für den Switch wahrscheinlich höher wird [1]. Ein zweiter beeinflussender Faktor könnte eine schwere Störung des enterischen Nervensystems oder der humoralen Steuerung sein [18].

#### **Erkrankungsbedingte Ursachen:**

Hyperglykämien (Diabetes Mellitus)

Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Metabolisch und respiratorische Azidose

Stress, Schmerzen

Schädel-Hirntrauma

Postoperativer Ileus

Verbrennungen, Sepsis

#### **Therapieassoziierte Ursachen:**

Maschinelle Beatmung

Opioide

β-Blocker

Anticholinergika (Muskarin-Rezeptor-Antagonisten)

α<sub>2</sub>-Agonisten

Katecholamine

**Tabelle 2: Ursachen der passageren Gastroparese [16]**

Störungen der GI-Motilität auf Intensivstationen entstehen meist durch therapeutische Maßnahmen. Die wichtigsten therapieassoziierten Ursachen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Im Folgenden wird auf die häufigsten beeinflussenden Faktoren näher eingegangen.

**Maschinelle Beatmung:** Einige Studien zeigen, dass die Störungen der gesamten GI-Motilität mit der Dauer der künstlichen Beatmung zunehmen. Ritz et al. zeigten in einer Studie mit intensivpflichtigen, intubierten Patienten, dass die Magenentleerung nach einer kalorienreichen, flüssigen Nahrung bei 40-45% der Patienten verlangsamt ist [2, 17]. Nguyen und Mitarbeiter wiesen ebenfalls eine deutliche Störung des duodenogastralen Reflexes nach [19].

**Opiode:** Opioid-Rezeptoren im GI-Trakt vermitteln eine Vielzahl von physiologischen Funktionen wie Motilität, Sekretion oder viszerale Schmerzen [20]. Die Gabe von  $\mu$ -,  $\delta$ - oder  $\kappa$ - Rezeptor-Agonisten hemmen die Peristaltik [21]. In vivo kommt es zu einer verzögerten Magenentleerung und einer verlängerten Transitzeit [20].

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Opiode am GI-Trakt sind schon lange bekannt, aber die Reichweite ihres klinischen Effektes wurde unterschätzt. Ein Tiermodell demonstrierte, dass ein Viertel der Analgesiedosis ausreicht, um die Motilität zu hemmen, während schon ein Zwanzigstel der Analgesiedosis ausreicht um eine Diarrhoe zu behandeln [22].

**$\alpha_2$ -Rezeptor-Agonisten:**  $\alpha_2$ -Agonisten werden seit 30 Jahren erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie oder mit Entzugssyndromen nach Alkohol- bzw. Drogenabusus eingesetzt. Ihre analgetische, sedierende, anxiolytische und sympatholytische Wirkung machen sie zur beliebten Medikation bei chirurgischen und chronischen Schmerzpatienten [23]. Mit dieser Wirkstoffgruppe wurde gezeigt, dass der intraoperative und postoperative physische Stress effektiv gesenkt werden konnte. Andererseits zeigen Studien, dass  $\alpha_2$ -Agonisten die Motilität des gesamten GI-Traktes negativ beeinflussen [24,25].

**Katecholamine:** Katecholamine werden eingesetzt um die Hämodynamik kritisch kranker Patienten zu stabilisieren. Eine In vitro Studie von Fruhwald und Mitarbeitern zeigte, dass alle klinisch verwendeten Katecholamine einen dosisabhängigen hemmenden Effekt auf die Motilität des Dünndarmes haben [26]. In vivo wurde ein negativer Effekt von Dopamin auf die gastroduodenale Motilität von mechanisch beatmeten Patienten nachgewiesen [27].

**Elektrolyte:** Großzügige Kochsalz- und Volumenzufuhr kann zu einer verzögerten Normalisierung der GI-Funktion und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führen [28]. Ein positiver Effekt auf die GI-Motilität wurde nur für Magnesium und Kalium festgestellt, es kam zu einer Reduktion der Dauer des postoperativen Ileus [29,30].

**Schädelhirntrauma:** Patienten mit Schädelhirntraumen weisen in bis zu 80% länger dauernde Störungen der Motilität des oberen GI-Traktes auf. Ein wichtiger Faktor dürfte der gesteigerte Hirndruck sein, der zu einer verzögerten Magenentleerung führt [31, 32].

### 1.3.2 Diagnostik von Magenentleerungsstörungen

Die Diagnosestellung einer Gastroparese ist meist schwierig. Gerade beim extubierten Patienten in der postoperativen Phase kann es passieren, dass die Symptome als „post operative nausea and vomiting“ (PONV) interpretiert werden [16]. Beim intubierten Intensivpatienten ist die Messung der Restmengen aus der Magensonde als einfache und nicht belastende Methode zu favorisieren [1]. Die typischen Symptome werden in Tabelle 3 angegeben.

Übelkeit	bis 93%
Frühzeitiges Sättigungsgefühl	60-86%
Erbrechen	68-84%
Blähungen	75%
Unspezifische abdominale Schmerzen	46-89%

**Tabelle 3: Symptome der Gastroparese und deren Häufigkeit [1]**

Wenn sich nun der Verdacht auf eine Magenentleerungsstörung erhärtet, sollten dementsprechende Methoden zur Diagnosesicherung eingeleitet werden. Von den folgend beschriebenen Diagnostik-Methoden sind die meisten aufgrund ihrer begrenzten Verfügbarkeit, der hohen Kosten und der langen Untersuchungsdauer nur für ambulante Patienten geeignet. Bis jetzt wurden nur wenige in Studien bei kritisch kranken Patienten eingesetzt (Szintigraphie, <sup>13</sup>C Atemtest, Paracetamol Resorption).

**Die Magenszintigraphie** ist der Gold Standard zur Diagnostik der Entleerung von fester und flüssiger Nahrung aus dem Magen. <sup>99m</sup>Tc wird für die Entleerung fester Nahrung und <sup>111</sup>In-DTPA (Diethyltriaminpentaacetat) für die Entleerung von Flüssigkeiten verwendet [1]. Wenn nach 2 Stunden noch mehr als 60% bzw. nach 4 Stunden noch mehr als 10% des initialen Mageninhalts nicht entleert wurden, spricht man von einer Gastroparese [33]. Aufgrund ihrer geringen Verfügbarkeit, des hohen Personalaufwandes und der langen Untersuchungsdauer, sowie der hohen Kosten ist die Szintigraphie für kritisch kranke Patienten nicht geeignet [1].

**Der  $^{13}\text{C}$ -Atemtest** ist eine indirekte Methode zur Messung der Magenentleerung. Eine  $^{13}\text{C}$  markierte Testmahlzeit wird verabreicht. Nach der Magenentleerung wird die Testmahlzeit im Dünndarm resorbiert, in der Leber zu  $^{13}\text{CO}_2$  metabolisiert und über die Lungen abgeatmet. Die Zeit bis  $^{13}\text{CO}_2$  in der Ausatemluft nachgewiesen werden kann, korreliert mit der Geschwindigkeit der Magenentleerung [34]. Einige Studien belegen eine gute Korrelation zwischen dem  $^{13}\text{C}$ -Atemtest und der Magenszintigraphie [35,36]. Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Werte ist eine normale Funktion von Dünndarm, Bauchspeicheldrüse, Leber und Lunge. Diese Methode ist aufgrund des enormen Zeitaufwandes im klinischen Alltag nicht zu favorisieren [49].

**Die Paracetamol-Resorption** ist ebenfalls ein indirekter Indikator zur Messung der Magenentleerung. Der Wirkstoff Paracetamol wird im Dünndarm resorbiert, deshalb kann man die Zeit bis zum Aufscheinen von Paracetamol im Plasma mit der Magenentleerung von Flüssigkeiten gleichsetzen. Zuverlässige Werte erhält man durch die Messung der maximalen Plasmakonzentration  $T_{\max}$ , der maximal erreichten Plasmakonzentration  $C_{\max}$  und der Area under the curve (AUC) [37-39]. Ein großes Problem hierbei stellt die Standardisierung dar, welches erst in einer aktuellen Studie von Willems et al. behoben wird (Tabelle 4) [40]

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- 12 Stunden Nüchternheit vor der Untersuchung</li><li>- Patient sollte 48 Stunden vor der Untersuchung keine Medikamente mehr erhalten, welche die Motilität beeinflussen</li><li>- Keine gleichzeitige Gabe von Medikamenten während der Untersuchung</li><li>- Dosierung: 1,5 g oder 20 mg/kg Körpergewicht</li><li>- Testnahrung: 300-500 ml, 300 kcal, 25-30% Protein, 15-20% Fett, 45-50% Kohlenhydrate</li></ul> |
|---|

**Tabelle 4: Richtlinien für die Standardisierung des Paracetamol-Resorptionstests [40]**

Der Paracetamol Resorptionstest ist eine günstige und leicht durchführbare Methode. Wie beim <sup>13</sup>C-Atemtest müssen auch bei dieser Untersuchung der Dünndarm sowie die Leber normal funktionieren. Die Resorption darf durch keine Substanzen oder andere Faktoren blockiert werden [40, 49]. Dies ist gerade bei intensivpflichtigen Patienten nicht immer möglich. Als weiterer Nachteil dieser Untersuchung muss der hemmende Effekt von Paracetamol selbst auf die GI-Motilität gewertet werden [41].

**Die transabdominale Sonographie** des Magens wird herangezogen, um die Magenentleerung einer flüssigen Mahlzeit zu messen. Dies geschieht durch kontinuierliche Messung des Volumens des Magenantrums [42-44]. Die Magenentleerung ist beendet, wenn die Fläche und das Volumen des Magens wieder zu ihren Ausgangswerten zurückgekehrt sind [45]. Die 3D-Ultraschalluntersuchung ist eine neuzeitlich, medizintechnische Errungenschaft und ist sehr wertvoll um die Magenfunktion zu untersuchen. Den transpylorischen Flow kann man mittels Duplex Sonographie messen [46]. Obwohl das Untersuchungsergebnis von der Erfahrung des Untersuchers abhängt, könnte diese Methode die Zukunft für kritisch kranke Patienten darstellen [1].

**Die MRI (Magnetic Resonance Imaging) Untersuchung** wird mit einer halbfesten Nahrung, welche mit Gadolinium vermischt ist, durchgeführt [47]. Neue und schnellere Technologien erlauben die Messung der Wandbewegungen im proximalen und distalen Magen während der Magenentleerung [48]. Die extrem hohen Kosten, die mit einem Transport verbundene potentielle Gefährdung des Patienten, sowie der technische Aufwand beschränken diese Technik auf spezialisierte Zentren und kann nur bei relativ gesunden Patienten angewandt werden [1].

**Die Refraktometrie** ist eine Weiterentwicklung der Restmengenmessung. Die Refraktometrie gibt nicht nur die Menge (z.B. Milliliter, ml) an, sondern kann zwischen zugeführter Nahrung und normaler gastrointestinaler Sekretion unterscheiden. Diese Methode verlangt eine Messung des so genannten „Brix-Wertes“ zu mehreren Zeitpunkten. Der „Brix-Wert“ ist der Brechungsindex der abgesaugten Restmenge.

Wird nun die zugeführte enterale Nahrung mit Magensaft verdünnt, wird dies durch eine Abnahme des Brechungsindex angezeigt [49]. Da die Grundlage dieser Untersuchung die Restmengenbestimmung ist, könnte diese Methode auf Intensivstationen ohne größere Umstände durchgeführt werden. Jedoch hat sie sich bis jetzt im klinischen Alltag noch nicht durchgesetzt.

**Die geschluckte Telemetriekapsel** (SmartPill Corporation, New York, NY, USA) ist eine neue Methode, die den intraluminalen pH Wert, die peristaltischen Druckunterschiede und die Temperatur in Echtzeit liefert. Ein Anstieg des pH-Wertes zeigt den Transit der Kapsel vom Magen in das Duodenum an. Weiters ist es möglich die Temperatur und die antrale Aktivität über Messung der Frequenz und Amplitude zu erfassen. Untersuchungen haben signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Gastroparese gezeigt [12].

### **1.3.3 Therapieoptionen bei Motilitätsstörungen des Magens**

#### **1.3.3.1 Allgemeine Maßnahmen**

Die wichtigsten Regeln eine symptomatische Gastroparese zu therapieren sind:

- 1) die Ursache der Gastroparese zu finden und wenn möglich zu korrigieren
- 2) die Symptome zu reduzieren
- 3) Flüssigkeitshaushalt, Elektrolythaushalt und Ernährungsdefizite zu korrigieren

Es gibt keine aussagekräftigen Studien, um den Effekt von Ernährungsmodifizierungen, auf das klinische Outcome von kritisch kranken Patienten mit Gastroparese, zu klären. Nichtsdestoweniger können Ernährungsempfehlungen, welche sich auf unser physiologisches Verständnis der Magenentleerung stützen, angewendet werden [50].

Beim extubierten Patienten reduzieren mehrere kleine flüssigkeitsdominierte Mahlzeiten (4-6 Mahlzeiten), gegenüber 2 bis 3 großen Mahlzeiten die Symptome [51]. Die Empfehlungen für intubierte, enteral ernährte Patienten kommen meist aus der Erfahrung mit kritisch kranken Patienten und sind nicht evidenzbasiert [1]. Eine iso-osmolare Nährlösung, mit geringer Förderrate begonnen und langsam gesteigert, wird oft am Besten toleriert. Weiters sollte die Nahrung fett- und faserarm sein, weil durch einen erhöhten Fett und Faseranteil die Magenentleerung verzögert wird [52].

Ebenso wichtig ist die optimale Blutzuckerspiegel-Einstellung. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel verzögert die Magenentleerung und kann auch den Effekt von prokinetischen Medikamenten aufheben [53].

Ein multimodales Schmerztherapiekonzept kann neben einer guten Analgesie die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen reduzieren [1].

Eine viel versprechende Therapie der opioidinduzierten Obstipation bzw. Motilitätsstörungen könnten in Zukunft die peripher wirksamen Opioidantagonisten Methylnaltrexon (MNTX, Relistor®) und Alvimopan (Entrareq®) sein.

Methylnaltrexon ist derzeit für die opioidinduzierte Obstipation bei Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen zugelassen [54]. Um die opioidinduzierten Motilitätsstörungen auf Intensivstationen aufzuheben, kann es als „off label“ Therapie verwendet werden.

Alvimopan wird bei Patienten nach großen bauchchirurgischen Eingriffen verwendet. Jedoch ist dieses Medikament in Europa noch nicht zugelassen und in den USA wird der Einsatz von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) aufgrund erhöhter Nebenwirkungen stark eingeschränkt [54].

### **1.3.3.2 Prokinetische Therapiemöglichkeiten**

Um die Magenentleerung zu verbessern, können Prokinetika eingesetzt werden. Grundsätzlich gibt es drei große Wirkstoffgruppen, die bei der Behandlung der Gastroparese verwendet werden: Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonisten und Motilin-Rezeptor-Agonisten [51]. Im Folgenden werden die wichtigsten Substanzen näher beschrieben.

#### **1.3.3.2.1 *Dopamin-Rezeptor-Antagonisten***

Dopamin hat eine hemmende Wirkung auf die Magenaktivität. Zwei Wirkstoffe, welche als Dopamin-Antagonisten agieren, sind Metoclopramid und Domperidon. Sie stellen die Basistherapie der kritisch kranken Patienten mit Gastroparese dar [50].

**Metoclopramid (Paspertin®)** ist ein kombinierter 5-HT<sub>4</sub>-Agonist und Dopamin-Antagonist, mit direkter Stimulierung der glatten Magenmuskulatur. Seine antiemetische Wirkung kommt durch die Wirkung als D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist im Hirnstamm und seinem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonismus am Vagus und Hirnstamm zustande [15]. Patienten können nach einiger Zeit eine Toleranz gegen die prokinetische Wirkung entwickeln, die antiemetische Wirkung bleibt jedoch erhalten [55]. In einer Studie von Nguyen et al. konnte gezeigt werden, dass nach 7 Tagen Metoclopramidtherapie nur mehr 25% der kritisch kranken Patienten gut ernährt werden konnten [56].

Die Nebenwirkungen von Metoclopramid sind (ca. 30% aller Patienten sind betroffen) Erschöpfung, Agitiertheit, Benommenheit, extrapyramidale Störungen und Hyperprolaktinämie. Eine Dauertherapie ist ebenfalls problematisch, da nach dreimonatiger Gabe bei zehn Prozent aller Patienten, irreversible neurologische Nebenwirkungen in Form von Spätdyskinesien auftreten [57, 58].

**Domperidon (Motilium®)** ist ein peripherer D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist. Domperidon kann die Blut-Hirn Schranke nicht passieren und hat somit keine zentralnervösen Nebenwirkungen [59].

Die Hirnstammstrukturen, welche den Brechreiz regulieren, liegen außerhalb der Blut-Hirn Schranke, sodass Domperidon auch antiemetisch wirkt [59]. In einer Studie von Patterson et al. konnte gezeigt werden, dass Domperidon und Metoclopramid gleich effektiv waren, allerdings wie vom Wirkmechanismus erwartet, mit geringeren zentralen Nebenwirkungen [60].

### **1.3.3.2.2 Motilin-Rezeptor-Agonist: Erythromycin**

Erythromycin ist ein Makrolidantibiotikum, welches seit den frühen 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts in Verwendung ist. Sein Wirkspektrum liegt in erster Linie im grampositiven Keimbereich. Dieses Medikament wird bevorzugt, bei Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika und Cephalosporine, als Alternative eingesetzt. Üblicherweise werden damit Infektionen des Hals-Nasen-Ohrenbereiches, der unteren Atemwege, der Harnröhre und der Haut behandelt. Neben dieser antimikrobiellen Wirkung, zeigen Makrolide auch einen anti-inflammatorischen und immunmodulatorischen Effekt. Seit den 90er Jahren weiß man auch um die prokinetische Wirkung von Erythromycin Bescheid. Die Substanz bindet an Motilin-Rezeptoren und führt über eine Zunahme der Magenwandkontraktilität zu einer beschleunigten Magenentleerung [61, 62, 63]. Die Wirkung ist allerdings nur im Falle eines Motilinmangels gegeben, wobei über die detaillierten pharmakologischen Effekte noch wenig bekannt ist.

Bei der schweren Gastroparese des kritisch kranken Patienten wird Erythromycin im Sinne einer „off label“ Therapie häufig ergänzend zu anderen Maßnahmen und Medikamenten eingesetzt. Die Nebenwirkungen dürfen allerdings nicht unbeachtet bleiben. Dazu zählen unter anderem eine ausgeprägte Tachyphylaxie und eine Verlängerung der QT Zeit im EKG, die mit einem erhöhten Risiko für kardiale Rhythmusstörungen (OR 2.0) einhergehen kann [64, 65]. Das Risiko an diesen malignen Rhythmusstörungen zu sterben wird potenziert, wenn die Patienten zusätzlich einen CYP3A Hemmer (Cytochrom P-450 3A) verabreicht bekamen; wie zum Beispiel Antipsychotika, Antiarrhythmika, Kalzium-Antagonisten, Antidepressiva, Antiemetika oder fungizid wirkende Medikamente [15].

### **1.3.3.3 Postpylorische Ernährung**

Um die Nahrungsaufnahme von Patienten mit schweren therapieresistenten Gastroparesen auf Intensivstationen aufrecht zu erhalten, wäre die postpylorische Ernährung eine Alternative. In einem Review von Niv et al. wird gezeigt, dass die Gastroparese des kritisch kranken Patienten eine der wichtigsten Indikationen für eine postpylorisch platzierte Sonde darstellt. Die europäischen und amerikanischen Guidelines unterstützen die Entscheidung für eine postpylorische Ernährung bei einer Gastroparese, die nicht auf eine prokinetische Therapie anspricht, sowie bei wiederholter Aspiration oder schwerer Hyperemesis und schwerer akuter Pankreatitis.

Als absolute Kontraindikationen für eine postpylorische Sonde gelten eine Obstruktion im Ösophagus, im Magenausgang oder Darm [66].

## 2 Patienten und Methoden

Nach Einholen eines positiven Votums der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, wurden alle Patienten, die in den Kalenderjahren 2007 und 2008 (Abbildung 4) stationär an der HINT lagen, aus dem Krankenhaus-Informationssystem Medocs® erhoben.

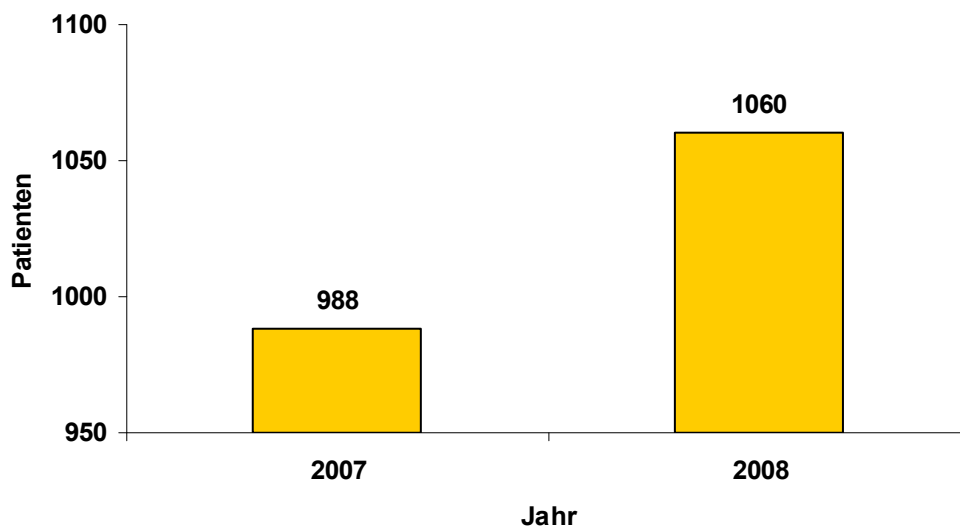


Abbildung 4: Stationäre Aufnahmen in den Jahren 2007 und 2008

Davon wurden jene Patienten selektiert, die eine Liegedauer von mehr als vier Tagen aufwiesen, da eine therapiebedürftige Störung der gastrointestinalen Motilität bei kürzerem Intensivaufenthalt selten zu beobachten ist. Die Angaben der Regurgitationsmenge für die Diagnose „schwere Magenentleerungsstörung“ schwanken in der Literatur stark. In der vorliegenden Arbeit wurde eine schwere Gastroparese dann angenommen, wenn die Restmengenproduktion 600ml/Tag überschritt.

Zur Beantwortung der Fragestellung der Therapieeffizienz von Erythromycin bei schwerer Gastroparese, wurden aus dem Rohdatensatz jene Patienten ausgewählt, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes einen oder mehrere Therapiezyklen, mit dieser Substanz (dreimal täglich für insgesamt drei Tage Erythromycin) erhielten.

Begleitend hierzu wurden mögliche Einflussfaktoren auf den Therapieeffekt, wie beispielsweise Analgesie und Sedierung, Katecholaminstütztherapie und/oder eine koexistente Darmparalyse erhoben. Tabelle 5 fasst die Charakteristika der vorselektierten Patientengruppe zusammen. Anzumerken ist, dass sowohl kreislaufunterstützende als auch sedierende Medikamente und Analgetika hinsichtlich ihrer 24-Stunden-Höchstdosis protokolliert wurden. Ausgeschlossen wurden jene Patienten, bei denen eine unvollständige Datendokumentation vorlag, oder wenn Diese innerhalb des Beobachtungszeitraumes verlegt wurden oder verstarben.

<b>Allgemeine und demographische Informationen</b>	Aufnahmezahl, Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Liegedauer gesamt, Dauer der künstlichen Beatmung
<b>Aufnahme-/ Operations-/ Begleitdiagnosen</b>	KHK, AST, AINS, MST, MINS, TRINS, NINS (kompensiert oder terminal), DM, DCMP, ICMP, Aneurysma
<b>Kreislauftherapie</b>	Noradrenalin, Adrenalin, Milrinon, Dobutamin, Levosimendan, Vasopressin
<b>Analgesedierung</b>	Remifentanyl, Sufentanyl, Benzodiazepine, Propofol, Ketamin, Clonidin
<b>Ernährungsbezogene Information</b>	Restmenge (ml/Tag), enterale Ernährung (ml/h), gewählte Ernährung (Fresubin <sup>®</sup> , Intestamin <sup>®</sup> )
<b>Therapie der Gastroparese</b>	Erythromycin, Metoclopramid, Domperidon, Gastroduodenale Sonde
<b>Additive Darmparalysetherapie</b>	Cerulein (Takus <sup>®</sup> ), Gastrographin <sup>®</sup> , Neostigmin

**Tabelle 5: In der Dokumentation erfasste Patientenparameter**

Dokumentiert wurden die verabreichte Dosierung von Erythromycin, die täglichen Restmengen, sowie die oben erwähnte Ko-Medikation an den Therapietagen (1-3), dem Tag vor Therapiebeginn und dem Tag nach Therapieende.

Konnten durch den Einsatz von Erythromycin die Restmengen um mehr als 70% des Ausgangswertes gesenkt werden, wurde ein positiver Therapieeffekt attestiert und der Patient als „Responder“ bezeichnet. Demgegenüber waren alle anderen Patienten so genannte „Non-Responder“.

**Statistische Methode:** Um den Effekt von Erythromycin zu überprüfen, wurden die täglichen Restmengen aller Patienten an den fünf Beobachtungstagen zusammengefasst und daraus jeweils der Median berechnet. In einem weiteren Schritt wurden die Medianwerte miteinander verglichen, um zu erkennen, ob die Restmengen gesenkt werden konnten. Aufgrund der nicht normalverteilten Daten, wurde zur Ermittlung der Signifikanz der Unterschiede, der nicht parametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet.

Um einen möglichen Einfluss der verwendeten Ko-Medikation (Opioide, Propofol, Katecholamine) und einer bestehenden Darmparalyse auf die Therapie mit Erythromycin zu ermitteln, wurden eine Regressionsanalyse und eine univariate Varianzanalyse vorgenommen. Hierzu wurden für jeden getesteten Faktor zwei Vergleichsgruppen gebildet, unter der Annahme, dass eine Ko-Therapie mit den erwähnten Substanzen, bei einer Anwendungsdauer von weniger als zwei Tagen (50% des Beobachtungszeitraumes), keinen Einfluss auf die Erythromycintherapie hat. Um die Voraussetzungen einer Normalverteilung für die Durchführung einer univariaten Varianzanalyse zu erfüllen, mussten die Daten einer logarithmischen Transformation unterzogen werden. Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm „R“ verwendet.

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

Ausgehend von den insgesamt 2048 stationären Patienten in den Jahren 2007 und 2008, waren 628 Patienten länger als vier Tage stationär auf der HINT. Von diesen 628 Patienten konnten insgesamt 486 Patienten vollständig dokumentiert in die Studie aufgenommen werden. 142 Patienten fielen durch fehlende oder unvollständige Daten aus der Analyse. Abbildung 5 zeigt eine genaue Aufstellung der stationären Patienten, welche länger als vier Tage an der Klinik lagen.

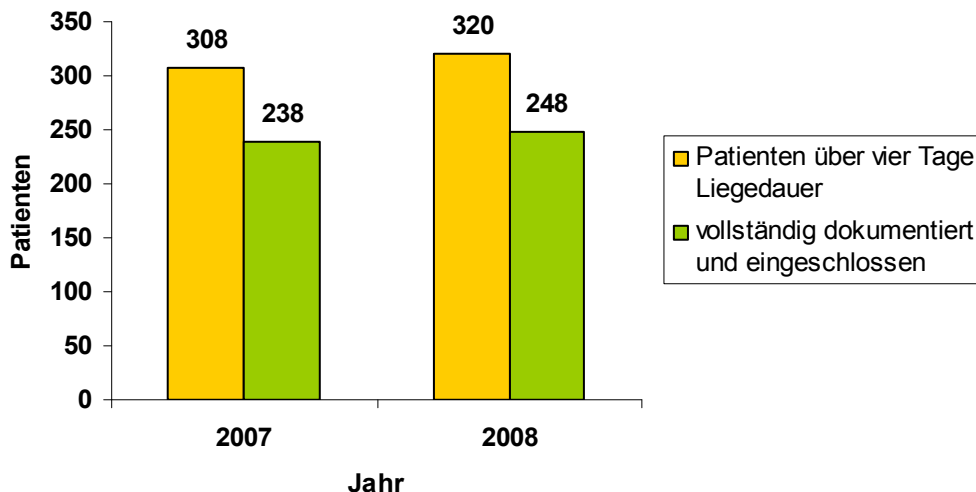


Abbildung 5: Patienten mit einer Liegedauer über vier Tage

Von den 486 stationären Patienten waren 315 (65%) männlich und 171 (35%) weiblich. Der Altersschnitt lag bei  $66,7 \pm 12,4$  Jahren. Die jüngste Patientin war 5 Jahre alt, der Älteste 87 Jahre alt.

Die durchschnittliche Liegedauer der analysierten Patienten lag bei  $11 \pm 13,5$  Tagen. Der Patient mit dem längsten stationären Aufenthalt verbrachte 107 Tage auf der Intensivstation.

## 3.2 Ergebnisse der Patienten mit schwerer Gastroparese und Erythromycintherapie

### 3.2.1 Häufigkeit und Demographie

In Abbildung 6 wird die maximal erreichte Restmenge der 486 Patienten während ihres stationären Aufenthaltes dargestellt. Insgesamt hatten 56 Patienten Restmengen über 600 ml/Tag. Somit lag die Häufigkeit der schweren Gastroparese an der Herz-Transplant Intensivstation innerhalb der beiden Kalenderjahre 2007/2008 bei 12%.

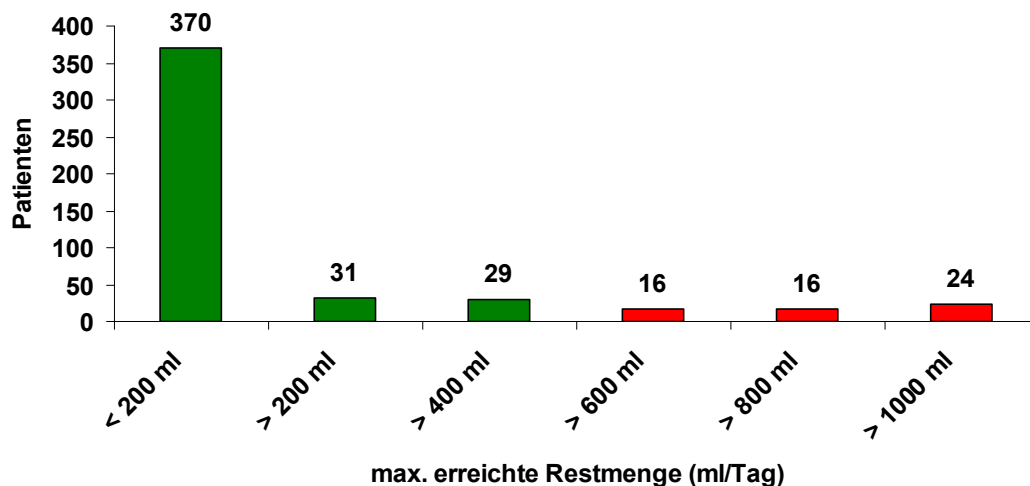


Abbildung 6: Maximal erreichte Restmengen (>600 ml/Tag = schwere Gastroparese)

Von den 56 Patienten mit schwerer Gastroparese mussten 4 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, weil sie innerhalb des definierten Messzeitraumes entweder auf eine andere Station verlegt wurden oder verstarben. Bei 19 der 56 Patienten wurde vom verantwortlichen Arzt keine Erythromycintherapie eingeleitet und die Basistherapie mit Metoclopramid oder Domperidon fortgeführt. Somit konnten 33 Patienten mit Erythromycintherapie in die tatsächliche Auswertung einfließen. Die Häufigkeit der Erythromycinbehandlung bei den Patienten mit schwerer Gastroparese lag dementsprechend bei 59%.

Tabelle 6 fasst die wichtigsten Patientencharakteristika der Patienten mit Erythromycintherapie zusammen.

<b>Allgemeine Informationen</b>	
- Patienten gesamt	<b>n=33</b>
- Alter (Jahren)	21 ← 62 ± 12,4 → 76
- Geschlecht (männlich/weiblich)	25 : 8
- durchschnittliche Liegedauer (Tage)	7 ← 28 ± 27,25 → 104
- künstlich beatmet (Patienten)	33
- Restmengen vor Therapiebeginn	400 ± 325 ml/Tag
<b>Anzahl der Therapiezyklen</b>	
- ein Therapiezyklus	21 Patienten (64%)
- zwei Therapiezyklen	10 Patienten (30%)
- drei Therapiezyklen	2 Patienten (6%)
<b>enterale Ernährung während Therapie</b>	
- keinen Tag ernährt	4 (12%)
- einen Tag ernährt	10 (30%)
- zwei Tage ernährt	5 (16%)
- alle drei Tage ernährt	14 (42%)
<b>Medikation</b>	
- Opioide + Benzodiazepine	25 (76%)
- Propofol	20 (61%)
- Inotropika	23 (70%)
<b>Gastroduodenalsonde</b>	7 (21%)
<b>Zusätzliche Paralyse des Darmes</b>	20 (61%)
<b>Kombinationstherapie mit</b>	
Metoclopramid	30 (91%)
Domperidon	1 (3%)
keine Kombinationstherapie	2 (6%)

**Tabelle 6: Demographische Daten der Patienten die mit Erythromycin behandelt wurden**

Eine schwere Gastroparese trat im Schnitt am 7. (± 7,22) Tag auf. Bei Patienten mit protrahiertem stationärem Aufenthalt trat eine Gastroparese erneut am 20. (± 10,31) Tag auf.

Von den 33 Patienten hatten 15 (45%) eine koronare Gefäßerkrankung. Sechs Patienten (18%) litten unter einer Aortenklappenstenose, 8 Patienten (24%) wurden wegen einer Mitralklappeninsuffizienz am Herzen operiert. In vielen Fällen lagen auch Mehrfacherkrankungen vor (z.B. KHK und AST). Zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählten die kompensierte (n=9, 27%) bzw. die terminale Niereninsuffizienz (n=2, 6%). Zwei Patienten (6%) hatten Diabetes Mellitus Typ I bzw. Typ II. In Abbildung 7 werden die Häufigkeiten der Haupt- und Begleitdiagnosen graphisch dargestellt.

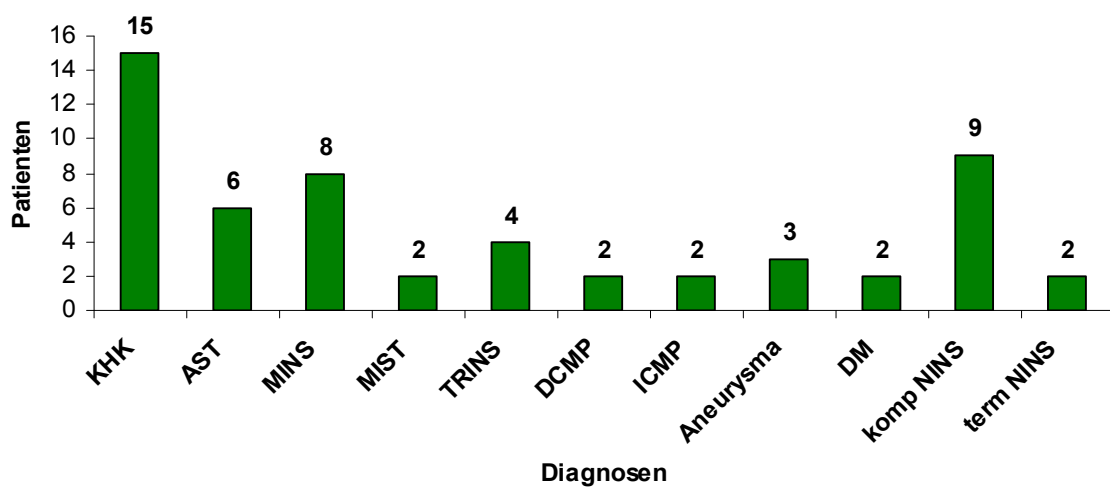


Abbildung 7: Haupt- und Begleitdiagnosen und deren Häufigkeit

### 3.2.2 Effekt von Erythromycin auf die Restmengen nach dreitägiger Therapie

In Abbildung 8 ist der Restmengenverlauf aller 33 Patienten über den definierten Messzeitraum abgebildet. Nach dem ersten Therapietag, also am Tag 2 (RMT2), zeigte sich ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg der Restmengen ( $p=0,257$ ). Ab dem dritten Therapietag (RMT3) wurde ein signifikanter Restmengenabfall ( $p<0,001^{***}$ ) festgestellt.

Nach dreitägiger Gabe von Erythromycin konnte ein nennenswertes Endergebnis der Therapie beobachtet werden (von  $400 \pm 325$  auf  $150 \pm 280$  ml/Tag;  $p<0,001^{***}$ ).

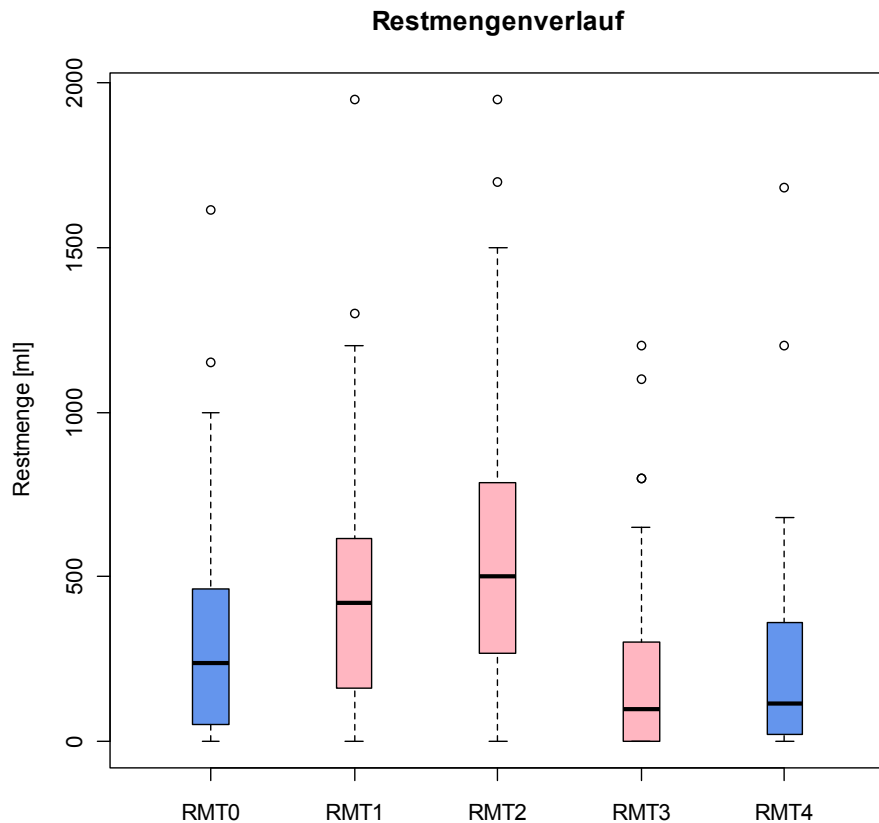


Abbildung 8: Restmengenverlauf (RMT1-RMT3 Erythromycintherapie)

Abbildung 9 zeigt, dass nach der Therapie mit Erythromycin bei insgesamt 30 Patienten (91%), die Restmengen unter 600ml/Tag lagen. Bei 3 Patienten (9%) konnten die Restmengen nicht unter den festgelegten Grenzwert gesenkt werden.

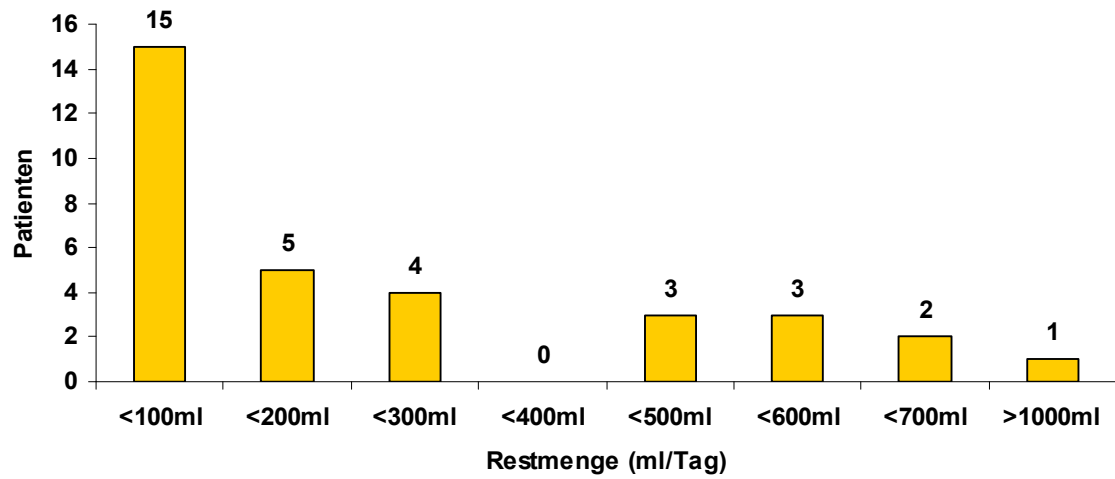


Abbildung 9: Restmengenmessung nach Abschluss der Therapie

### 3.2.3 Subgruppenanalyse: „Non-Responder“ Rate nach dem ersten Therapietag

Nach dem ersten Therapietag fanden sich unter den 33 Patienten nur 8 „Responder“ (24%), bei denen die Restmenge um mehr als 70% der Ausgangs-Restmenge gesenkt werden konnte. Somit lag die „Non-Responder“ Rate nach dem ersten Therapietag bei 76% (n=25).

Abbildung 10 vergleicht den Restmengenverlauf der „Responder“ mit dem der „Non-Responder“. „Non-Responder“ hatten gegenüber „Respondern“ am zweiten Therapietag (T2) einen bedeutenden Restmengenanstieg (Resp.  $120 \pm 112$  vs. Non-Resp.  $580 \pm 462$  ml/Tag;  $p < 0,001^{***}$ ). Ab Therapietag 3 (T3) zeigten beide Gruppen einen leicht ansteigenden Restmengenverlauf. Die Restmengen konnten bei Therapieende jedoch in beiden Gruppen gesenkt werden (Resp.  $10 \pm 277$  vs. Non-Resp.  $150 \pm 282$  ml/Tag;  $p = 0,225$ ).

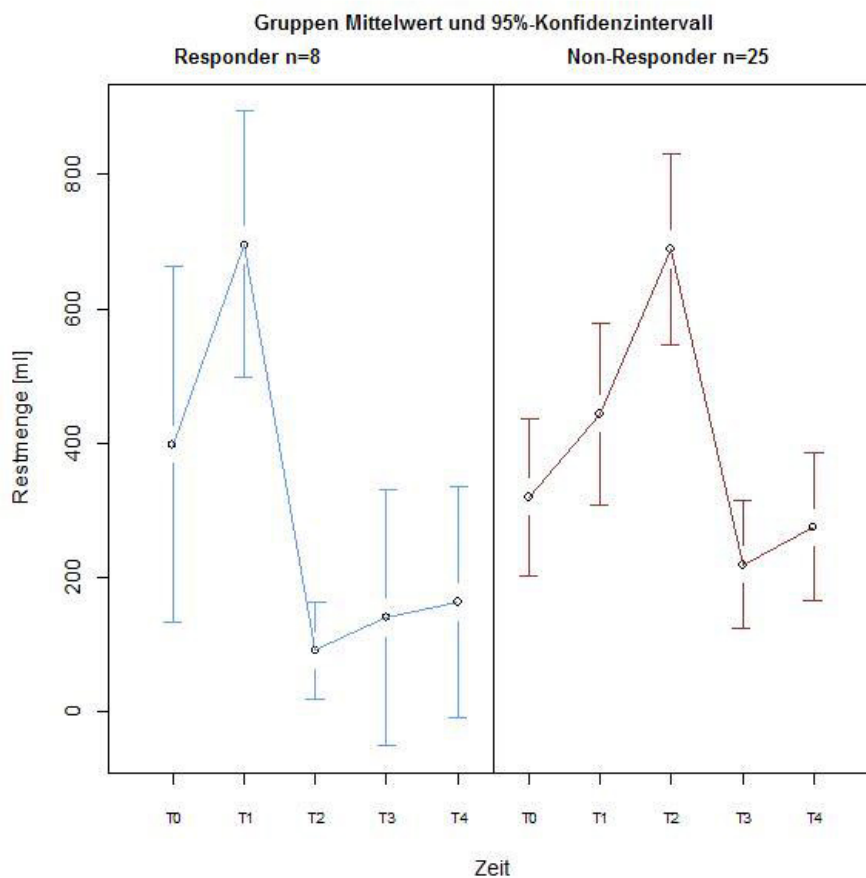
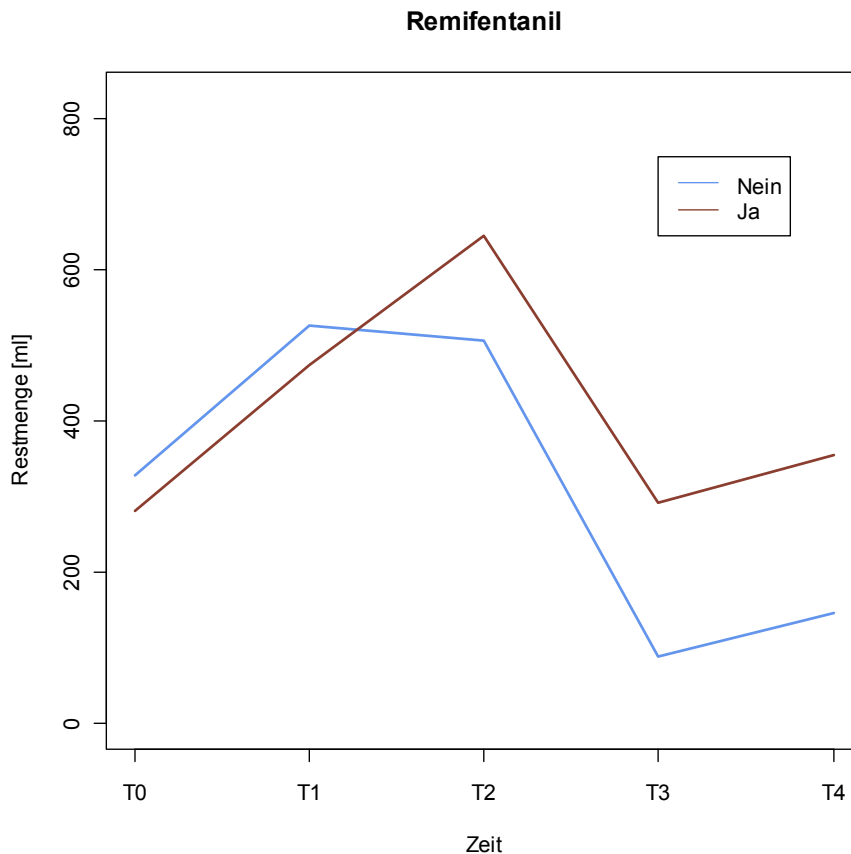


Abbildung 10: Restmengenverlauf Responder/ Non-Responder

### 3.2.4 Potentielle Einflüsse der Ko-Medikation auf die Therapie mit Erythromycin

**Remifentanyl:** Der Regressionskoeffizient war signifikant ( $p < 0,05^{**}$ ). In der Gruppe ohne Remifentanyl sind die Restmengen schneller gesunken, als in der Gruppe mit dem Medikament. Die univariate Varianzanalyse ergab ebenfalls eine erkennbare Wechselwirkung mit Remifentanyl ( $p < 0,05^{**}$ ). Die Restmengen der Patienten, die Remifentanyl erhielten, zeigten im Mittel höhere Messwerte als bei den Patienten, die kein Remifentanyl bekamen.

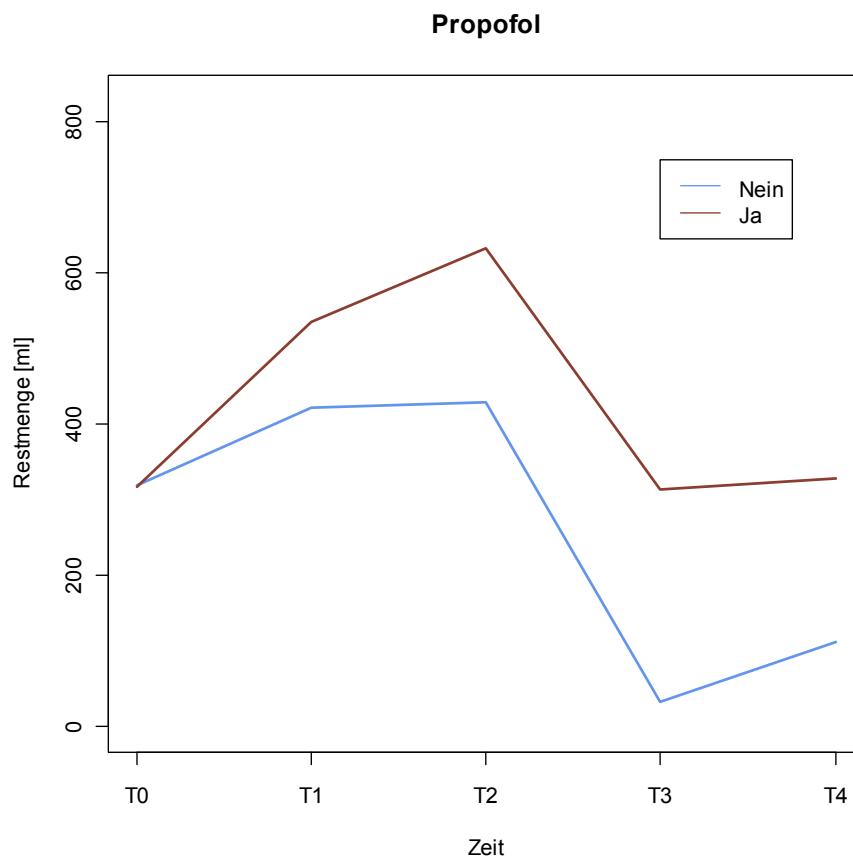
In Abbildung 11 sieht man die durchschnittlichen Restmengenverläufe beider Gruppen im Vergleich.



**Abbildung 11: Restmengenverlauf–Remifentanyl**

**Propofol:** Der Regressionskoeffizient war signifikant ( $p < 0,05^{**}$ ). In der Gruppe ohne Propofol sind die Restmengen schneller gesunken, als in der Gruppe mit dem Wirkstoff. Die univariate Varianzanalyse ergab ebenfalls eine relevante Wechselwirkung mit Propofol ( $p < 0,05^{**}$ ). Die Restmengen der Patienten, die Propofol erhielten, zeigten im Mittel höhere Messwerte als bei den Patienten, denen kein Propofol verabreicht wurde.

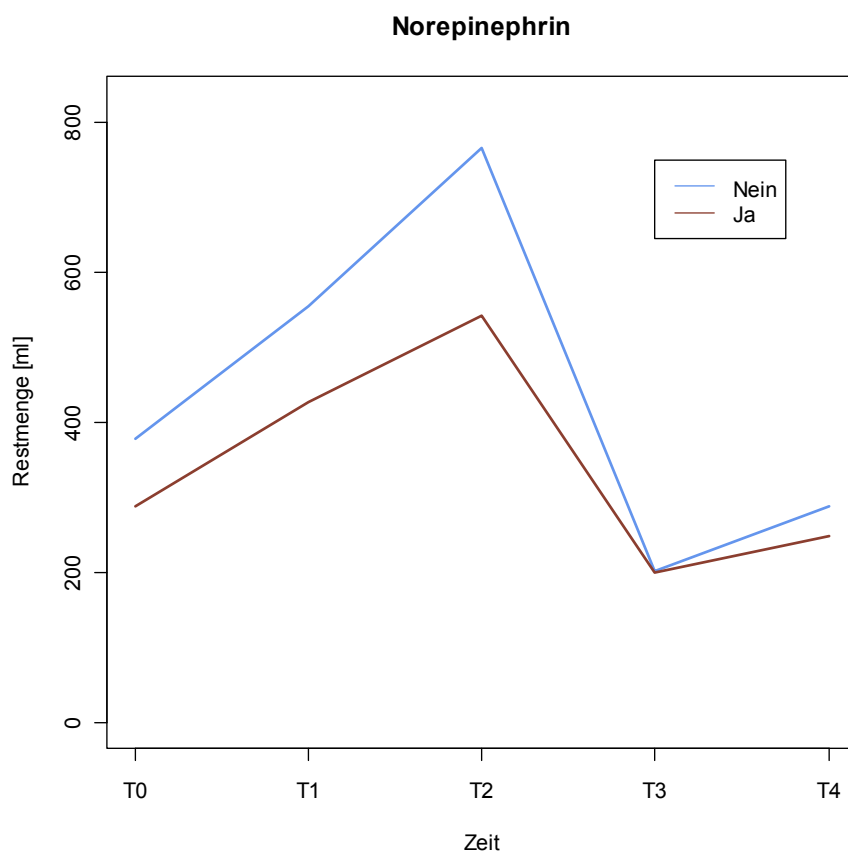
In Abbildung 12 sieht man die durchschnittlichen Restmengenverläufe beider Gruppen im Vergleich.



**Abbildung 12: Restmengenverlauf–Propofol**

**Noradrenalin/Norepinephrin:** Der Regressionskoeffizient war nicht signifikant ( $p=0,908$ ). In beiden Gruppen war der Restmengenverlauf ähnlich. Die univariate Varianzanalyse ergab ebenfalls keine relevante Wechselwirkung mit Noradrenalin ( $p=0,900$ ). Die Restmengen der Patienten mit Noradrenalin, unterschieden sich nicht von den Messwerten der Patienten ohne Noradrenalin.

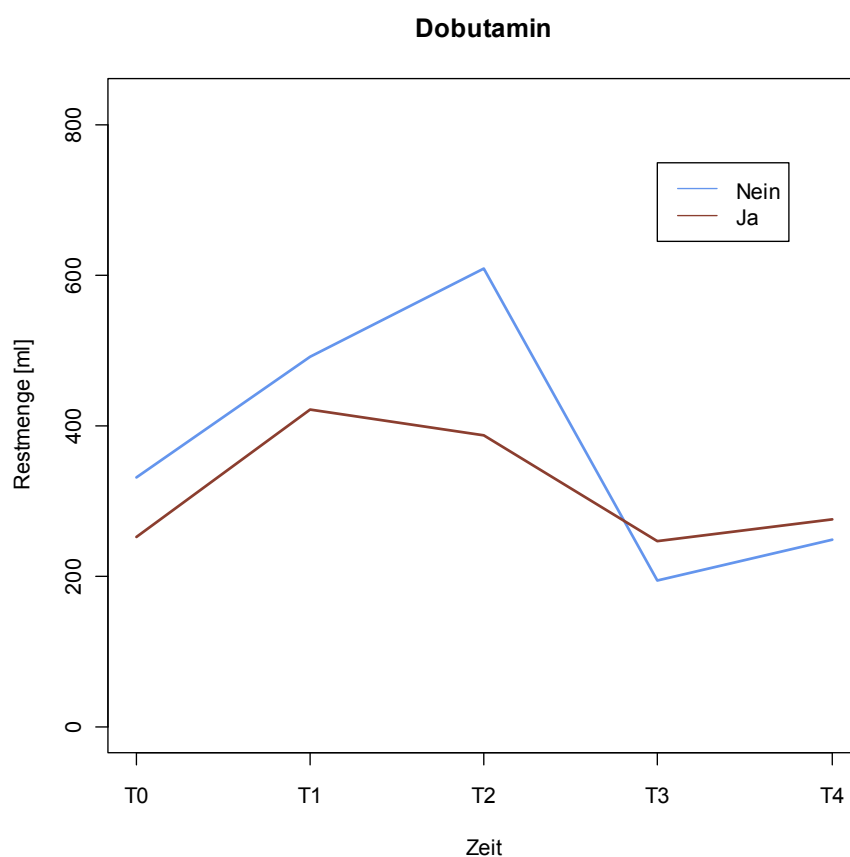
In Abbildung 13 sieht man die durchschnittlichen Restmengenverläufe beider Gruppen im Vergleich.



**Abbildung 13: Restmengenverlauf–Norepinephrin/Noradrenalin**

**Dobutamin:** Der Regressionskoeffizient war nicht signifikant ( $p=0,406$ ). In beiden Gruppen war der Restmengenverlauf ähnlich. Die univariate Varianzanalyse ergab ebenfalls keine erhebliche Wechselwirkung mit Dobutamin ( $p=0,400$ ). Die Restmengen der Patienten mit Dobutamin, unterschieden sich kaum von den Messwerten der Patienten, die kein Dobutamin verabreicht bekamen.

In Abbildung 14 sieht man die durchschnittlichen Restmengenverläufe beider Gruppen im Vergleich.



**Abbildung 14: Restmengenverlauf–Dobutamin**

### 3.2.5 Einfluss der Darmparalyse auf die Therapie mit Erythromycin

Der Regressionskoeffizient war nicht signifikant ( $p=0,698$ ). In beiden Gruppen war der Restmengenverlauf ähnlich. Die univariate Varianzanalyse ergab ebenfalls keine signifikante Wechselwirkung mit einer gleichzeitigen Darmparalyse ( $p=0,670$ ). Die Restmengen der Patienten mit Darmparalyse zeigten keine Unterschiede in den Messwerten zu den Patienten ohne Darmparalyse.

In Abbildung 15 sieht man die durchschnittlichen Restmengenverläufe beider Gruppen im Vergleich.

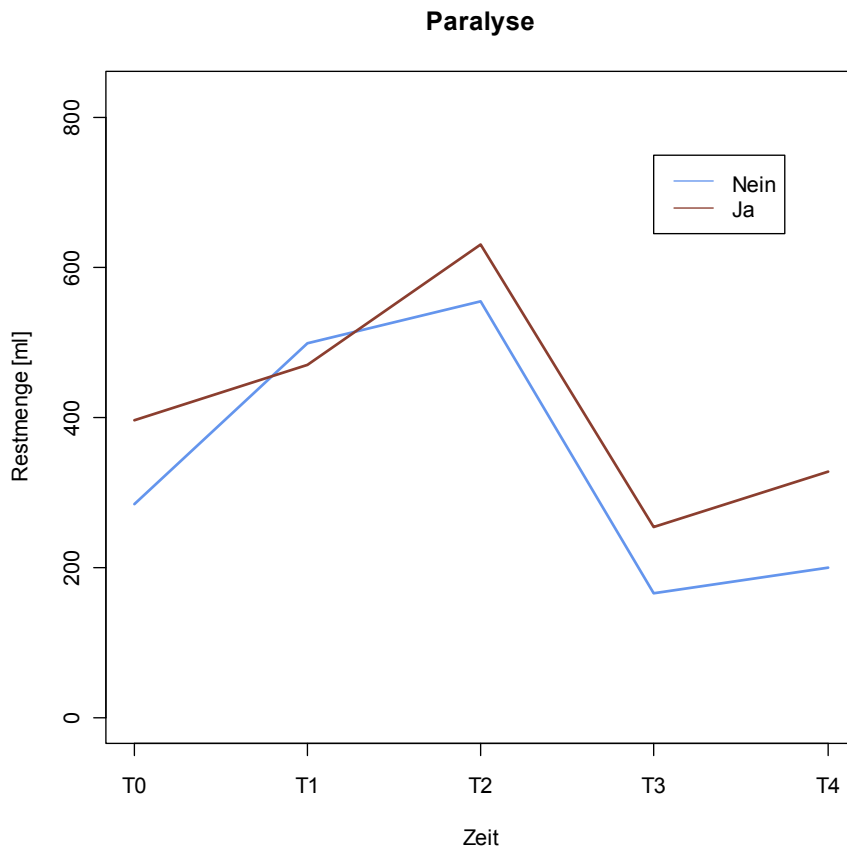


Abbildung 15: Restmengenverlauf–Darmparalyse

## 4 Diskussion

Unsere Studie zeigte, dass 12% aller postoperativen Intensivpatienten, innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren unter einer schweren Gastroparese (Restmenge  $\geq$  600ml/Tag) litten. Zum Standardtherapieschema an der Herz-Transplant Intensivstation gehörten in diesem Zusammenhang, die Gabe von Metoclopramid (Paspertin<sup>®</sup>), Domperidon (Motilium<sup>®</sup>) und die Anlage einer gastroduodenalen Sonde, bei Fortbestehen hoher Restmengen trotz Prokinetika-Applikation. Darüber hinaus erhielten nahezu alle Patienten einen oder mehrere Therapiezyklen mit Erythromycin (Dosierung: 3x täglich 100mg über drei Therapietage).

Die Messung der gastralen Restmengenproduktion bzw. des Aspirationsvolumens, ist eine praktikable Methode, zur Diagnostik der Magenfunktion an Intensivstationen. Allerdings besteht weder ein Konsens darüber, ab welchen „Restmengen“ eine schwere Gastroparese vorliegt, noch wie oft die Restmengen pro Tag bestimmt werden sollten. In der Literatur differieren die Messwiederholungen zwischen 4, 6, 12 oder bis zu 24 Stunden. An der Herz-Transplant Intensivstation ist es üblich, wie aus der Evaluation hervorgeht, einmal pro Tag zu messen.

Ebenso gibt es keine klaren (evidenzbasierten) Empfehlungen, ab welchem Zeitpunkt und vor allem durch welche Maßnahmen (Medikamente, Magensonde, postpylorische Ernährungssonde etc.) der Magenentleerungsstörung begegnet werden soll. In Bezug auf die optimale Dosierung von Erythromycin, für das Erreichen einer adäquaten prokinetischen Wirkung bei Gastroparesen, herrschte in der vorhandenen Literatur lange Uneinigkeit. Ritz et al. konnten zeigen, dass eine Dosis von 70 mg (annähernd 1 mg/kg) die Magenentleerung ebenso effektiv beschleunigt, wie eine Dosis von 200 mg [67]. In Anlehnung daran und auf Grund der leichteren Zubereitung, sowie nach den Empfehlungen der aktuellen Literatur, erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie pro Verabreichung je 100 mg des Medikaments [68].

Bei der Betrachtung unserer Studienergebnisse fiel auf, dass ca. zwei Drittel der Patienten nach dem ersten Therapietag, nicht oder nur unzureichend auf die Erythromycingabe, im Sinne einer signifikanten Restmengenreduktion ansprachen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Evaluation, zeigte die Arbeit von Nguyen et al. [56] eine signifikante Restmengenreduktion bereits innerhalb der ersten 24 Stunden.

Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, weil der zeitliche Abstand zwischen der Erythromycingabe und der Bestimmung der Restmengen zu gering war und so die volle Wirkpotenz der Substanz noch nicht ausgeschöpft war. Eine weitere Erklärung könnte das Patientengut darstellen. Unsere Studie inkludierte ausschließlich Patienten mit großen operativen Eingriffen (Herzoperationen, Organtransplantationen). Nguyen und Mitarbeiter schlossen in ihre Studien Patienten einer gemischten Intensivstation ein, wobei der Anteil medizinischer Intensivpatienten dabei eher in der Mehrzahl war.

Behm et al. [30] beschreiben, dass nach chirurgischen Eingriffen eine nervale Dysfunktion, eine Hyperreaktivität des Sympathikus und eine Entgleisung des Elektrolythaushaltes eine Störung der gastralen Motilität fördert. Das Operationsausmaß selbst (die Dimension des Gewebetraumas), hat großen Einfluss auf die postoperative Stressmodulation [69]. Aus dieser Tatsache könnte abgeleitet werden, dass es bei chirurgischem Patientengut durch das „Operationstrauma“ und der daraus folgenden Auslenkung physiologischer Prozesse, zu einem verzögerten Ansprechen der Therapie kommt.

Darüber hinaus waren Patienten mit Leberdysfunktion, bestimmter Ko-Medikation (laufende Antikoagulation, Digoxintherapie etc.) und gleichzeitig bestehender Darmparalyse, aus der Nguyen-Studie exkludiert. Diese Ausschlusskriterien waren für uns nicht zulässig, weil sie vor allem in Bezug auf die Ko-Medikation bei herzoperierten Patienten und solchen mit Organtransplantation, zum üblichen (notwendigen) postoperativen therapeutischen Regime gehören.

Nguyen [56] beschreibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Bestehen hoher Restmengen zu Therapiebeginn und signifikanten positiven Therapieergebnissen. Da wir eine schwere Gastroparese erst für das Vorliegen von Restmengen  $\geq 600\text{ml/Tag}$  definierten, könnte dies eine weitere mögliche Erklärung für „Therapie-Non-Responder“ am ersten Tag sein.

Die Erythromycintherapie konnte keinen dauerhaften Erfolg garantieren. Es kam bei den meisten Patienten zwar zu einer signifikanten Restmengenreduktion über die drei Therapietage, allerdings wurde beobachtet, dass einige Patienten bei längerem Intensivaufenthalt, neuerlich eine schwere Magenentleerungsstörung entwickelten. Aus der Studie von Nguyen [56] geht hervor, dass es bei längerer Anwendung von Erythromycin, zu einer ausgeprägten Tachyphylaxie kommt. Aus dieser Arbeit und weiterer bisheriger Literatur ist jedoch nicht abzuleiten, ob die Wirkung des Medikaments bei neuerlicher Gastroparese gleich ist, wie bei vorheriger Anwendung. In unserer Studie zeigte sich, dass die Effektivität der Therapie mit Erythromycin bei Mehrfachanwendung gleich war. Einschränkend muss aber festgehalten werden, dass es insgesamt zu wenige Patienten gab, die mehrfach einen Erythromycinzyklus erhielten, sodass diesbezüglich keine klare Aussage getroffen werden kann.

Auf der Suche nach potentiellen Einflussfaktoren für ein Therapieversagen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Wechselwirkung zwischen Erythromycin und Propofol, Remifentanil, sowie einer begleitenden Katecholaminstütztherapie untersucht. Wenig überraschend zeigte sich eine signifikant geringere Restmengenreduktion in der Remifentanilgruppe, zumal der negative Einfluss von Opioiden auf die Magen-Darm-Motorik bereits in vielen Studien eindrucksvoll dargestellt wurde [20, 22, 54]. Auch für Propofol konnte eine signifikante Wirkungsabschwächung von Erythromycin gezeigt werden. Dieser Zusammenhang ist durch die bereits bekannte hemmende Wirkung des Sedativums/Hypnotikums auf die Magenentleerung erklärbar [70,71]. Interessanterweise war der Regressionskoeffizient für Noradrenalin nicht signifikant. Denn die Gabe von Katecholaminen führt zu einer potentiellen Reduktion der Splanchnikusdurchblutung, welche die Erythromycinwirkung und den Schweregrad der Motilitätsstörung beeinflusst [72].

In einem rezenten Review, weisen Hawkyard et.al. [63] auf die zunehmende bakterielle Resistenzentwicklung bei Anwendung von Ketolidantibiotika, innerhalb der Streptokokkenspezies hin. Daher fordern sie mehr methodologisch robuste Studien, um die Effektivität der Erythromycintherapie zu bestätigen. Im Speziellen wird darauf hingewiesen, dass vergleichsweise niedrige Dosen, die für die Entfaltung der prokinetischen Wirkung üblicherweise verwendet werden, geradezu ideale Bedingungen für die Entwicklung von Resistenzen darstellen. Im Hinblick darauf und unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen, wie Herzrhythmusstörungen (QT-Zeit-Verlängerung), allergische Reaktionen, pseudomembranöse Kolitis, Pilzüberwucherung etc., sollte die Indikation für den Einsatz von Erythromycin als Prokinetikum streng gestellt werden.

Mitemcinal ist ein Abkömmling von Erythromycin. Durch biochemische Transformation, soll die Wirkung dieser Substanz auf den Motilin-Rezeptor beschränkt bleiben, ohne eine antibiotische Wirkung zu entfalten. Jüngste Publikationen zeigen eine zufrieden stellende Wirkung dieser Substanz, bei idiopathischer und diabetischer Gastroparese [73]. Ghrelin, ein in der Magenschleimhaut natürlich vorkommendes Hormon, zeigte ebenso eine positive Wirkung bei diabetischer Gastroparese [74]. Ob diese beiden Substanzen jedoch auch bei kritisch kranken Intensivpatienten, therapeutische Erfolge erzielen können und die bisher verwendeten Maßnahmen und Medikamente ergänzen oder sogar ersetzen können, muss Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen sein.

## 5 Conclusio

Die vorliegende Studie zeigt, dass der Einsatz von Erythromycin als „Prokinetikum“ die Restmengenproduktion zu senken vermag. Allerdings war eine Therapiedauer von 3 Tagen notwendig, um die gleichen Effekte zu erzielen, wie in anderen Studien nach einem Tag. Angesichts zunehmender bakterieller Resistenzentwicklungen, potentiell gefährlicher Nebenwirkungen des Medikaments, sowie der noch nicht gänzlich geklärten Pathophysiologie der postoperativen Magenentleerungsstörung bei kritisch kranken Patienten, muss der Einsatz dieser Substanz jedoch wohl überlegt sein. Neue Studien sollten nicht nur die Nebenwirkungen besser abklären, sondern auch der Frage nach prophylaktischen Maßnahmen, zur Vermeidung der Gastroparese, mehr Gewicht schenken.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Fruhwald S. Die Gastroparese des kritisch kranken Patienten- ein unterschätztes Problem?. Akt Ernähr Med 2009; 34: 118-125
- [2] Ritz M, Fraser R, Edwards N, Di Matteo AC, Chapman M, Butler R, Cmielewski P, Tournadre JP, Davidson G, Dent J. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurements by <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test. Crit Care Med 2001; 29: 1744-1749
- [3] Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Meise, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidl, Frank Schmitz, Erik Schulle, Katharina Spanel-Borowski, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch: Duale Reihe–Anatomie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2007. 679-690
- [4] Kim Barrett: Gastrointestinal Physiology. A Lange medical book, 2006 The McGraw-Hill Companies. 136-146
- [5] 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
- [6] Cuomo R, Vandaele P, Coulie B, Peeters T, Depoortere I, Jonsens 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: 801-811
- [7] Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Stefan Silbernagl: Physiologie. 5. komplett überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005. 410-421
- [8] Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: Neuropeptidergic control of intestinal transit. Curr Gastroenterol Rep. 2006; 8: 367-373
- [9] Vidon N, Chaussade S, Merite F, Huchet B, Franchisseur C, Bernier JJ. Inhibitory effect of high caloric load of carbohydrates or lipids on human pancreatic secretions: a jejunal brake. Am J Clin Nutr 1989; 50: 231-236
- [10] Jürgen Riemann, Wolfgang Fischbach, Peter Galle, Joachim Mössner: Gastroenterologie–Das Referenzwerk für Klinik und Praxis, Band 1 Intestinum. Georg Thieme Verlag KG 2008. 482,483
- [11] Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. Gastroenterology. 1984; 86: 1592-1610
- [12] Patrick A, Ebstein O. Review article Gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 724-740
- [13] Park MI, Camilleri M. Gastroparesis: clinical update. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1129-1139
- [14] Lacy BE, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update. Dig Dis 2006; 24: 228-242
- [15] Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. World J Gastroenterol 2009; 15(1): 25-37
- [16] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness. Wien Klin Wochenschr 2008 120/1–2: 6–17
- [17] 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

- [18] Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman MJ, Bryant LK, Holloway RH, Vozzo R, Wishart J, Feinle-Bisset C, Horowitz M. Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations. *Crit Care Med.* 2007; 35:82-88
- [19] Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman M, Bryant LK, Holloway RH, Vozzo R, Feinle-Bisset C. Proximal gastric response to small intestinal nutrients is abnormal in mechanically ventilated critically ill patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12(27):4383-4388
- [20] Greenwood-van Meerveld B., Gardner CJ, Little PJ, Hicks GA, Dehaven-Hudkins DL. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (Suppl. 2): 46–53
- [21] Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (Suppl. 2): 17–28
- [22] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 2007; 33: 36-44
- [23] Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of alpha2- adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-1349
- [24] Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the guinea pig ileum In vitro. *Anesthesiology* 2002; 97: 1491–1499
- [25] James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 143–153
- [26] Fruwald S, Scheidl S, Toller W, Petnehazy T, Holzer P, Metzler H, Hammer HF. Low potential of dobutamine and dopexamine to block intestinal peristalsis as compared with other catecholamines. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2893-2897
- [27] Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installe E. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 901-907
- [28] 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812–18
- [29] Golzarian J, Scott HW Jr, Richards WO. Hypermagnesemia-induced paralytic ileus. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1138–1142
- [30] Behm B, Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 71–80
- [31] Kao CH, Chang Lai SP, Chieng P, Yen TC. Gastric emptying in head-injured patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1108-1112
- [32] McArthur CJ, Gin T, McLaren IM, Critchley JA, Oh TE. Gastric emptying following brain injury: effects of choice of sedation and intracranial pressure. *Intensive Care Med* 1995; 21: 573-576
- [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, Ryde'n 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] Viramontes BE, Kim DY, Camilleri M, Lee JS, Stephens D, Burton DD, Thomforde GM, Klein PD, Zinsmeister AR. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 567-574
- [35] 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
- [36] Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hor G, Caspary WF. The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid meals. *Gastroenterology* 1995; 108: 1048-1055
- [37] 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
- [38] 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
- [39] Clements JA; Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 24: 420-431
- [40] Willems M, Quarero 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
- [41] 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
- [42] Bateman DN, Whittingham TA. Measurement of gastric emptying by real-time ultrasound. *Gut* 1982; 23: 524-527
- [43] Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labo G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985; 89: 752-759
- [44] Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JH. Measurement of gastric emptying rate in humans by realtime ultrasound. *Gastroenterology* 1986; 90: 918-923
- [45] 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
- [46] Gilja OH. Ultrasound of the stomach--the EUROSON lecture 2006. *Ultraschall Med* 2007; 28: 32-39
- [47] Kim DY, Myung SJ, Camilleri M. Novel testing of human gastric motor and sensory functions: rationale, methods, and potential applications in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3365-3373
- [48] Feinle C, Kunz P, Boesiger P, Fried M, Schwizer W. Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in humans. *Gut* 1999; 44: 106-111
- [49] Moreira TV, McQuiggan M. Methods for the Assessment of Gastric Emptying in Critically Ill, Enterally Fed Adults. *Nutr Clin Pract.* 2009; 24: 261-273
- [50] Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, Hasler WL, McCallum RW, Olden KW, Parkman HP, Parrish CR, Pasricha PJ, Prather CM, Soffer EE, Twillman R, Vinik AI. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263-283

- [51] Gumaste V, Baum J. Treatment of Gastroparesis: An Update. *Digestion* 2008; 78: 173-179
- [52] Karamanolis G, Tack J. Nutrition and motility disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 485-505
- [53] Petrakis IE, Vrachassotakis N, Sciacca V, Vassilakis SI, Chalkiadakis G. Hyperglycaemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid-phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 396-403
- [54] Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009; 155: 11-17
- [55] Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980; 78: 286-293
- [56] 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. *Crit Care Med.* 2007; 35: 483-489
- [57] Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med.* 1989; 71: 307-311
- [58] Ganzini L, Casey DE, Hoffmann WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 1469-1475
- [59] Soykan I, Sarosiek I, McCallum RW. The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 976-980
- [60] Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1230-1234
- [61] 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
- [62] Kendall BJ, Chakravarti A, Kendall E, Soykan I, McCallum RW. The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic postvagotomy-antrectomy gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 381-385
- [63] Hawkyard CV, Koerner RJ. The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(3): 347-358
- [64] Hasler WL, Heldsinger A, Chung OY. Erythromycin contracts rabbit colon myocytes via occupation of motilin receptors. *Am J Physiol.* 1992; 262: G50-G55
- [65] 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
- [66] Niv E, Fireman Z, Vaisman N. Post-pyloric feeding. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1281-12
- [67] Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, Finnis ME, Butler RN, Cmielewski P, Davidson GP. Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill. *Intensive Care Med* 2005; 31: 949-954.

- [68] Fruhwald S, Kainz J. Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16: 159-164
- [69] Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-117
- [70] Lee TL, Ang SB, Dambisya YM, Adaikan GP, Lau LC. The effect of propofol on human gastric and colonic muscle contractions. *Anesth Analg*. 1999; 89(5): 1246-1249
- [71] Memis D, Dökmeci D, Karamanlioglu B, Turan A, Türe M. A Comparison of the effect on gastric emptying of propofol or dexmedetomidine in critically ill patients: preliminary study. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23(8): 700-704
- [72] Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G, Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1955–1961
- [73] McCallum RW, Cynshi O. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis - a randomized, multicentre, placebocontrolled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1121-1130
- [74] Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005; 54: 1693-1698

# Anhang – Datenblatt

Name:																AZ:															
Alter:	Geschlecht:			Geburtsdatum:																											
Liegedauer gesamt:	Intubationsdauer gesamt (d):																														
Tage gesamt:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Tage intubiert:																															
<b>Restmengen (ml/d)</b>																															
Enteral ernährt? (ml/h)																															
Womit ernährt?																															
<b>Erythromycin</b>																															
<b>Paspertin</b>																															
<b>Motilium</b>																															
<b>Arterenol / Noradrenalin</b>																															
<b>Corotrop / Milrinon</b>																															
<b>Dobutrex / Dobutamin</b>																															
<b>Simdax / Levosimedan</b>																															
<b>Vasopressin</b>																															
<b>Ultiva / Remifentanil</b>																															
<b>Sufentanil</b>																															
<b>Dormicum / Midazolam</b>																															
<b>Diprivan / Propofol</b>																															
<b>Ketamin</b>																															
<b>Catapressan / Clonidin</b>																															
<b>GD Sonde</b>																															
<b>Cerulein / Takus</b>																															
<b>Gastrographin</b>																															
<b>Prostigmin / Neostigmin</b>																															
<b>Diagnosen</b>	KHK	AST	MINS	MST	TRINS	NINS	term. NINS	DM	DCMP	ICMP	AIST	Aneurysma	AINS	ACBG	Sonstige																
<b>ausgewählte Diagnosen:</b>																															

## Lebenslauf

Name: Christopher Guido MATITZ  
Adresse: Schaidaweg 7, 9170 Ferlach  
Telefon: 0043 664 75019483  
E-Mail: c.matitz@gmx.at  
Geburtsdatum: 12.04.1983  
Geburtsort: Klagenfurt, Österreich

### • Schulausbildung

1989 – 1993 Volksschule 2 Süd Ferlach  
1993 – 1997 Hauptschule 2 Ferlach  
1997 – 2002 HTBL Ferlach für Maschinenbau und Fertigungstechnik  
Reifeprüfung am 26.6.2002

### • Zivildienst

2002/03 Rotes Kreuz Kärnten, Bezirksstelle Klagenfurt,  
Rettungs- und Krankentransport

### • Universitäre Ausbildung

10/2004 - dato Studium der Humanmedizin an der Medizinischen  
Universität Graz  
04/2009 – 01/2010 Klinisches Praktisches Jahr

- 240 Stunden, Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin am LKH Univ.-Klinikum Graz
- 240 Stunden, Charite Campus Mitte Berlin, Universitätsklinik für Innere Medizin
- 120 Stunden Allgemeinmedizin (Dr. Heinz Klinger, Graz)
- 120 Stunden, Zentrum für interdisziplinäre Schmerztherapie, Onkologie und Palliativmedizin am LKH Klagenfurt

- **Spezielle Studienmodule/ vertiefte Ausbildungen**

- Klinisch – topographische Anatomie der Eingeweide  
(Univ. Prof. Dr. Friedrich ANDERHUBER)
- Notfallmedizin  
(ao. Univ. Prof. Dr. Gerhard PRAUSE)
- Case – Based Learning in Klinik und Praxis  
(Rektor Univ. Prof. Dr. Josef SMOLLE)
- Medizinische Parasitologie  
(ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Franz REINTHALER)
- Arzneipflanzen und andere Therapieformen in der „Traditionellen chinesischen Medizin“ – Einführung (Dr. Andrea PRIBYL)
- Water for Life – Lebensmittel, Heilmittel, Umwelt  
(ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Franz MASCHER)

- **Famulaturen**

Im Ausmaß von 17 Wochen an folgenden Abteilungen:

- Unfallkrankenhaus der AUVA, Klagenfurt  
(ärztlicher Leiter Prim. Univ. Prof. Dr. Nikolaus SCHWARZ)
- 2. Medizinische Abteilung, LKH Klagenfurt  
( Prim. Univ. Prof. DDr. Georg GRIMM)
- Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Klagenfurt  
(Prim. Univ. Prof. Dr. Wilhelm KAULFERSCH)
- Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, LKH Klagenfurt  
(Prim. Dr. Volker H. SCHALK)
- Medizinische Notfallaufnahme, LKH Klagenfurt  
(EOA Dr. Dietmar ALBERER)

- **Besondere Kenntnisse und Interessen**

- Englischkenntnisse
- EDV: MS Word, MS Excel, MS Power Point
- Ausbildung zum Rettungssanitäter und Einsatzfahrer
- Interessen: Freiwillige Dienste beim Roten Kreuz, Laufen, Fußball, Musik