

**Diplomarbeit**

**Auswirkungen von Alpha2-Agonisten auf die GI-  
Motilität anhand von Meerschweinchen-Experimenten  
im Hinblick auf die Bedeutung für die Intensivmedizin**

eingereicht von

**Lisa Katharina Hohm**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Univ. FA Dr.med.univ. Michael Schörghuber und**

**Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MSc Helmar Bornemann-Cimenti**

Graz, am 13.06.2022

## 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 13.06.2022

Lisa Katharina Hohm eh.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei den Betreuern dieser Diplomarbeit, Herrn Univ. FA Dr.med.univ. Michael Schörghuber und Herrn Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MSc Helmar Bornemann-Cimenti für ihre Betreuung im Rahmen dieser Arbeit bedanken.

Da ich bereits im Kindergarten den Wunsch hatte, Ärztin zu werden, möchte ich mich in erster Linie bei meiner Familie bedanken, dass sie mich immer unterstützt und gefördert haben, meinen Traum umsetzen zu können. Vor allem meinen Eltern und meinen Großeltern gebührt großer Dank für die emotionale und finanzielle Unterstützung. Ohne meine früheren Schulkolleginnen und dann Mitstudentinnen hätte ich wohl das ein oder andere Mal den Kopf in den Sand gesteckt. Danke Caro und Lisbeth, dass ich mit euch auch in stressigen Zeiten mit einem Lächeln durch die Med-Uni gehen konnte. Stephan ist und bleibt mein Felsen in der Brandung, auf den ich mich stets verlassen kann und der mich durch seine eigene Begeisterung immer wieder zu Höchstleistungen anspornt. Ich bin dir unendlich dankbar, dass du immer für mich da bist!

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	i
Danksagung .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Abkürzungsverzeichnis .....	vi
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Tabellenverzeichnis .....	vii
Zusammenfassung .....	viii
Abstract.....	x
1 Einleitung .....	1
2 Anatomie .....	2
2.1 Magen .....	2
2.1.1 Topografie und Systematik.....	2
2.1.2 Blutversorgung .....	2
2.1.3 Innervation.....	3
2.2 Zwölffingerdarm.....	3
2.2.1 Topografie und Systematik.....	3
2.2.2 Blutversorgung .....	3
2.2.3 Innervation.....	3
2.3 Leerdarm und Krummdarm .....	3
2.3.1 Topografie und Systematik.....	3
1.1.1 Blutversorgung .....	4
1.1.2 Innervation.....	4
1.4 Dickdarm .....	4
2.3.2 Topografie und Systematik.....	4
2.3.3 Blutversorgung .....	4

2.3.4	Innervation.....	5
3	Histologie .....	5
3.1	Allgemeiner Aufbau .....	5
3.2	Magen.....	5
3.3	Dünndarm .....	6
3.3.1	Besonderheiten des Duodenum.....	7
3.3.2	Besonderheiten des Ileums .....	7
3.4	Dickdarm .....	7
3.5	Die nervale Versorgung des GIT.....	7
4	Physiologie .....	9
4.1	Verdauung .....	9
4.2	Nahrungsaufspaltung und Aufnahme .....	10
4.3	Motilität des Magen-Darm-Trakts.....	10
4.4	Phasen der Motilität.....	11
4.5	Regulation der Motilität .....	12
4.6	Nervensystem des GIT .....	12
4.6.1	Das enterische Nervensystem.....	14
4.7	Hormone und Transmitter .....	15
5	Pharmakologie.....	15
5.1	Medikamente auf der Intensivstation .....	16
5.2	Alphaadrenorezeptoren.....	16
5.3	Alpha-Adrenorezeptoragonisten.....	17
5.3.1	Clonidin-Gruppe.....	18
5.3.2	Dexmedetomidin .....	20
6	Pathologien und grundlegende Problematik bei ICU-Patienten und -Patientinnen ....	21
6.1	Medikamentennebenwirkungen.....	21

6.2	Der Darm des kritisch Kranken .....	21
6.2.1	Schleimhautarchitektur .....	23
6.2.2	Gastrointestinales Immunsystem .....	23
6.2.3	Gastrointestinale Motilität .....	24
6.3	parenterale und enterale Ernährung .....	26
7	Material und Methoden .....	28
7.1	Tiere und Aufbau .....	28
7.2	Pharmaka .....	29
7.3	Datengewinnung .....	30
7.4	Datenanalyse .....	32
8	Ergebnisse .....	32
8.1	Dünndarm .....	32
8.2	Dickdarm .....	34
9	Diskussion .....	36
9.1	Versuche .....	36
9.2	Vergleiche mit vorhandener Literatur .....	36
10	Literaturverzeichnis .....	46

## Abkürzungsverzeichnis

ENS	enterisches Nervensystem
GALT	gut associated lymphoid tissue
GIT	Gastrointestinaltrakt
i.c.v.	intracerebroventrikulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
ICU	intensive care unit
Pa	Pascal
p.o.	per os
PCEA	patient-controlled epidural anesthesia
s.c.	subkutan
TLRs	Toll-like-receptors
ZNS	zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Potentiale im GIT, Quelle: (12).....	13
Abbildung 2 Zusammensetzung der Tyrode-Lösung .....	29
Abbildung 3 Schematische Aufzeichnung der peristaltischen Wellen, Quelle (30) .....	31
Abbildung 4 Zusammenhang von Konzentration und Threshold, Kurve den Mittelwerten entsprechend $\pm$ Standardfehler .....	33
Abbildung 5 Boxplot für die prozentuelle Änderung der Geschwindigkeit im Vergleich zur Base .....	34
Abbildung 6 Mittlere prozentuelle Abnahme der Transitgeschwindigkeit $\pm$ Standardabweichung.....	35
Abbildung 7A) Abnahme der Transitgeschwindigkeit von der Base zum Run 1 unter 3nm Clonidin, 7B) Abnahme der Transitgeschwindigkeit von der Base zum Run 1 unter 0,3nm Dexmedetomidin .....	35

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Mittelwerte Ileum in Pa .....	33
Tabelle 2 Mittelwerte der Colon-Versuche in Prozent.....	34

## Zusammenfassung

*Einleitung:* Alpha2-Agonisten werden häufig zur Sedierung von intensivmedizinisch betreuten Patienten und Patientinnen verwendet. Da bereits fundiertes Wissen über die eingeschränkte Physiologie des Magendarmtraktes bei Schwerstkranken besteht, ist es das Ziel dieser Arbeit, Auswirkungen dieser Medikamentengruppe auf die Darmmotilität aufzuzeigen. Dazu wurden Ergebnisse von in vitro Experimenten an Meerschweinchendärmen verwendet und zusätzlich die Ergebnisse mit bereits vorhandener Literatur verglichen sowie die Relevanz für die intensivmedizinische Therapie herausgearbeitet.

*Methoden:* Für die Versuche wurden Meerschweinchen euthanasiert und die Därme entnommen. Nachdem diese gereinigt und zugeschnitten wurden, erfolgte die Installation der Versuche in einem Bad mit Tyrode-Lösung. Die Versuche wurden mit Clonidin – einem unspezifischen Alpha2-Agonisten – und Dexmedetomidin – einem hochselektiven Alpha2-Agonisten – durchgeführt. Die Dünndarmsegmente wurden durch eine Rollerpumpe intraluminal perfundiert, um einen kontinuierlichen aboralen Druck von 5cm Wassersäule aufzubauen. Alsdann wurden Clonidin oder Dexmedetomidin in verschiedenen Konzentrationen zugegeben, wobei für jede Substanz ein anderes Segment verwendet wurde. Die Konzentration wurde nach jedem Versuchsdurchlauf durch weitere Zugabe der Substanz erhöht. Der intraluminale Druck und seine Änderungen durch Kontraktionen wurden durch einen Druckwandler und einen Verstärker gemessen und digital aufgezeichnet. Jedes Segment war seine eigene Kontrolle. In die Dickdarmsegmente wurde ein Holzpellet eingelegt, welches durch konzentrische Propulsionen vom oralen Ende zum aboralen Ende des Segments bewegt wurde. Aus dieser Zeit wurde die Transitgeschwindigkeit berechnet. Nach Zugabe von Clonidin und Dexmedetomidin wurden die Geschwindigkeiten mit der Base verglichen. Für die Statistik wurde für beide Versuche eine ANOVA für Messwiederholungen verwendet.

*Ergebnisse:* Für die Dünndarmsegmente konnte eine statistisch signifikante dosisabhängige Hemmung der Peristaltik durch beide Alpha-Agonisten gezeigt werden. Dabei war der Effekt von Dexmedetomidin signifikant höher als der von Clonidin.

Bei den Versuchen am Colon zeigte sich eine statistisch signifikante Hemmung der Peristaltik durch 3 nm Clonidin und 0,3 nm Dexmedetomidin. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen.

*Schlussfolgerung und Diskussion:* Die Daten zeigen eine eindeutige dosisabhängige Hemmung der Peristaltik im Dünn- und Dickdarm. Die Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit sollte mit Beachtung einiger Limitationen erfolgen. Der Versuchsaufbau macht es möglich, die Peristaltik ohne Beeinflussung von zentralen und gefäßbezogenen Wirkungen der Alpha2-Agonisten zu betrachten. In vivo muss allerdings mit zentralen Effekten und der vasoaktiven Wirkung von Clonidin und Dexmedetomidin gerechnet werden. Die Zusammenschau der Studien an anderen Spezies lässt vermuten, dass Rezeptorlokalisierung, -verteilung und -wirkung sich innerhalb von Säugetieren unterscheiden. Klinische Studien mit Alpha-Agonisten zeigen inhomogene Ergebnisse, was vermuten lässt, dass bei Patienten und Patientinnen mit gewissen Pathologien die positiven Wirkungen der Pharmaka überwiegen könnte. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass weitere Studien notwendig sind, um die Erkenntnisse für die Therapie kritisch Kranker anwenden zu können.

## Abstract

*Introduction:* Alpha2-agonists are regularly used for sedation of patients in intensive care units. Because of well-established knowledge about the impaired physiology of the gastrointestinal tract of critically ill patients, it was the aim of this thesis to show the effects of alpha2-agonists on the bowel motility. In order to do this, results of in vitro experiments on guinea pig intestines were used and compared with the findings of already published literature. Additionally the relevance for intensive care therapy was worked out.

*Methods:* For the experiments the guinea pigs were euthanized and the intestines were detached. They were cleansed, cut into segments and finally installed in a bath with Tyrode's solution. For the experiments Clonidine – a unspecific alpha2-agonist – and Dexmedetomidine – a highly selective alpha2-agonist – were used. The small bowel segments were perfused intraluminally by a roller pump to establish a continuous pressure of 5 cm H<sub>2</sub>O. Clonidin and Dexmedetomidin were added to the bath in different concentrations. For each substance there was a separate segment. The concentration was gradually raised by adding more of the substance. A transducer and an amplifier recorded and documented the intraluminal pressure and its changes by contractions. Each segment was its own control. A wooden pellet was placed in the colon segments, which was moved by concentric propulsions from the oral to the aboral end and the transit speed was calculated. After administration of Clonidine and Dexmedetomidine respectively the transit speed was compared to the base. For both experiments an ANOVA for repeated measures was used.

*Results:* It was possible to show a statistically significant dose dependent inhibition of peristalsis of the small bowel by both adrenoreceptor-agonists. The effect of Dexmedetomidine was significantly more potent than Clonidine. The results showed a statistically significant inhibition of peristalsis after administration 3 nm Clonidine and 0,3 nm Dexmedetomidine. There was no significant difference between the effect of those two substances.

*Conclusion and discussion:* These data show a distinct dose dependent inhibition of peristalsis in the ileum and the colon. Some limitations of the results of this thesis should be considered. The method allows us to analyze the peristalsis without the influence of

central effects and vasoactive impact of Clonidine and Dexmedetomidine. But in vivo there are also the central effects and the impact of the adrenoagonists on the blood vessels that must be minded. In synopsis with studies on other species there is consideration of different receptor localisations, distribution and effect within different mammals. Clinical studies with alpha2-agonists show inhomogeneous results supposing that patients with certain pathologies could take advantage by receiving these drugs. To sum up, more studies are necessary to use the knowledge for therapy of critically ill patients.

# 1 Einleitung

Wie in den DGEM-Leitlinien „Ernährung in der Intensivmedizin“ deutlich hervorgehoben wird, fehlt im Bereich Physiologie und Pathologie des GIT solides Wissen, welches für die Klinik notwendig wäre, um besonders auch Intensivpatienten ideal behandeln zu können.

(1) Aus vielen Arbeiten lässt sich ableiten, dass Medikamente, welche auf Intensivstationen verwendet werden, die gastrointestinale Motilität beeinflussen. Sehr häufig ist dies der Fall bei Medikamenten, die für die Sedierung von Intensivpatienten verwendet werden, wie Memis D. et al. feststellen:

„Inhibition of intestinal peristalsis is a major side-effect of drugs used for anaesthesia or for analgesia and sedation of patients in the ICU.“ (2)

Der GIT ist ein komplexes Organ mit einer Fläche von 200-300m<sup>2</sup>, die durch aufwändige Mechanismen und immunologische Funktionen den Inhalt des GIT vom restlichen Körper trennt. Die Funktion dieser Barriere ist abhängig von den Substraten, die ihr über die Nahrung zu Verfügung stehen. Somit spielt die Route der Ernährungszufuhr (enteral vs. parenteral) beim kritischen Kranken eine wichtige Rolle. (3)

Für die Sedierung von Patienten und Patientinnen im intensivmedizinischen Bereich werden regelmäßig Alpha2-Agonisten eingesetzt. Welche Rolle sie in der Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität spielen und welche Schlussfolgerungen sich daraus für die medikamentöse Therapie und das Auftreten von Komplikationen ergeben, gilt es in dieser Arbeit zu behandeln. Diese soll die relevanten physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen zusammenfassen und Forschungsergebnisse vergleichen und darstellen.

Das Ziel ist es aufgrund der Experimente am isolierten Meerschweinchendarm einen Grundstein für das physiologische und pathophysiologische Verständnis über die GIT-Motilität und deren Beeinflussung durch Alpha2-Agonisten zu legen. In weiterer Folge sollen die Erkenntnisse und Vergleiche mit anderen Studien helfen, die möglichen Konsequenzen einer Behandlung von kritisch Kranken mit Alpha2-Agonisten vor dem Hintergrund einer gestörten GIT-Funktion besser zu verstehen.

## 2 Anatomie

Der Verdauungsapparat kann in anatomische und funktionelle Abschnitte unterteilt werden. An die Mundhöhle schließt sich die Speiseröhre (Ösophagus) an. Dieser führt über den Magen (Gaster) zum Dünndarm. Der Dünndarm besteht aus dem Zwölffingerdarm (Duodenum), dem Leerdarm (Jejunum) und dem Krummdarm (Ileum). Darauf folgt der Dickdarm (Colon) mit dem Blinddarm (Caecum). Der Dickdarm geht schließlich in den Enddarm (Rektum) über. Der GIT liegt in der Bauchhöhle (Cavitas abdominalis) und dort genauer in der mit Peritoneum ausgekleideten Cavitas peritonealis. Die Bauchhöhle wird cranial vom Zwerchfell begrenzt und reicht bis ins kleine Becken.

Im Weiteren werden ausschließlich Magen, Dünndarm und Dickdarm behandelt, da diese vom autonomen Nervensystem gesteuert werden und deshalb der Einfluss von Alpha2-Agonisten besonders relevant ist.

### 2.1 Magen

#### 2.1.1 Topografie und Systematik

Nach Durchtritt des Ösophagus durch den hiatus oesophageus in die Bauchhöhle, mündet dieser an der Cardia in den Magen (Gaster). Die Cardia geht in den ersten der drei funktionellen Anteile des Magens über: in den Fundus, welchem der Korpus folgt, und den Pfortner (Pars pylorica), der den Übergang zum Darm darstellt. Beim leeren Magen liegen die mit Schleimhaut überzogenen Wände einander an, nur im Fundus nicht – aufgrund der Magenblase, die durch geschluckte Luft entsteht. Der Magen fasst im Durchschnitt 1,5l, dieses Volumen kann sich allerdings auch stark erhöhen, wenn regelmäßig große Mahlzeiten eingenommen werden. Dadurch kann es sein, dass der Magen dann mehrere Liter Fassungsvermögen hat.

#### 2.1.2 Blutversorgung

Der Magen wird durch die Arteria gastrica dextra und sinistra, die Arteria gastromentalis dextra et sinistra, die Arteriae gastricae breves und die Arteria gastrica posterior versorgt, die alle aus dem Truncus coeliacus entspringen. Die Venen verlaufen gleichnamig aus dem submukösen Venenplexus in das Pfortadersystem.

### 2.1.3 Innervation

Die Innervation des Magen erfolgt durch den Sympathikus und den Parasympathikus. Die parasymphathischen Äste entspringen dem Plexus oesophageus, welcher vom Nervus vagus gebildet wird. Der Vagus fördert die Magenmotorik und die Sekretion, wogegen der Sympathikus beides hemmt. Die sympathischen Äste kommen aus den thorakalen Rückenmarkssegmenten 6 – 7 und führen über die Nn. splanchnici zum Magen.

## 2.2 Zwölffingerdarm

### 2.2.1 Topografie und Systematik

Das Duodenum schließt sich mit seinem aufgetriebenen Bulbus duodeni an den Magen an. Es ist zum größten Teil unbeweglich an die hintere Bauchwand geheftet und führt C-förmig um den zweiten Lendenwirbel, bevor der freie Dünndarm beginnt. In der Biegung des Duodenums liegt der Pankreaskopf und hier mündet auch der gemeinsame Ausführungsgang des exokrinen Pankreas und der Galle.

### 2.2.2 Blutversorgung

Zwölffingerdarm und Pankreaskopf werden durch die gleichen zwei Gefäßarkaden versorgt. Diese kommen aus der Arteria mesenterica superior und der Arteria gastroduodenalis.

### 2.2.3 Innervation

Die Nervenäste für das Duodenum kommen aus dem Plexus coeliacus und dem Plexus mesentericus superior.

## 2.3 Leerdarm und Krummdarm

### 2.3.1 Topografie und Systematik

Ab dem Leerdarm (Jejunum) liegt der Darmkanal anatomisch gesehen im Unterbauch. Der weitere Dünndarm, gebildet vom Krummdarm (Ileum), ist frei beweglich von Dickdarm umrahmt am Mesenterium aufgehängt. Dem Ileum folgt im weiteren Verlauf der Dickdarm.

### 1.1.1 Blutversorgung

Der freie Dünndarm ist arteriell nur durch die Arteria mesenterica superior versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über gleichnamige Venen.

### 1.1.2 Innervation

Nerven aus dem Ganglion coeliacum und dem Ganglion mesentericum superius übernehmen den vegetativen Anteil der Innervation. Aus ihnen entsteht der Plexus mesentericus superior, welcher die darmversorgenden Blutgefäße begleitet. Die Erregung durch den Sympathikus kommt aus dem Nervi splanchnici, die des Parasympathikus aus dem Truncus vagalis posterior.

## 1.4 Dickdarm

### 2.3.2 Topografie und Systematik

Am Übergang vom terminalen Ileum zum Dickdarm bildet die Bauhin-Klappe (Valva ileocaecalis) eine anatomische Grenze vom relativ bakterienfreien Dünndarm zum bakterienbesiedelten Dickdarm.

Der Dickdarm besteht aus zwei Anteilen: dem Blinddarm und dem Grimmdarm. Zum Blinddarm (Caecum) zählt auch der Wurmfortsatz (Appendix vermiformis). Der Grimmdarm hat einen aufsteigenden (Colon ascendens), einen querverlaufenden (Colon transversum), einen absteigenden (Colon descendens) und einen S-förmigen Teil (Colon sigmoideum).

### 2.3.3 Blutversorgung

Caecum und Colon ascendens werden wie der Dünndarm durch die Arteria mesenterica superior versorgt. Der Rest des Colons so wie der Großteil des Rektums werden durch die Arteria mesenterica inferior versorgt. Zwischen den beiden besteht die Riolan-Anastomose.

Der Transport des venösen Bluts erfolgt über gleichnamige Venen, die mit den Arterien verlaufen.

#### 2.3.4 Innervation

Für die Innervation des Dickdarms sind der Plexus mesentericus superior, Plexus mesentericus inferior und der Plexus hypogastricus inferior verantwortlich. Der Plexus mesentericus superior schickt sympathische und parasympathische Fasern für den proximalen Anteil des Colons aus. Die sympathische Innervation des distalen Colons erfolgt durch den Plexus mesentericus inferior, die parasympathische gesondert über den Plexus hypogastricus inferior.

### 3 Histologie

#### 3.1 Allgemeiner Aufbau

Der GIT ist histologisch in drei Schichten gegliedert: Schleimhaut (Tunica mucosa), Muskelschicht (Tunica muscularis) und Bauchfellüberzug (Tunica serosa). Die Muskelschicht ist zur Schleimhaut durch die lockere Tela submucosa und Richtung Bauchfellüberzug durch die Tela subserosa verbunden.

Die Tunica mucosa ist wiederum in drei Schichten unterteilt: In eine Lamina muscularis mucosae, eine Lamina propria und ein hochprismatisches einschichtiges Epithel.

Die Tunica muscularis besteht aus drei Schichten glatter Muskulatur: Einer äußeren Längsschicht, der mittleren Ringschicht und der inneren Schrägschicht.

Die Tunica serosa überzieht als Peritoneum die Organe.

Diese Schichten sind in allen anatomischen Abschnitten des GIT gleich. Im Folgenden soll aber noch im Detail auf die histologischen Besonderheiten der einzelnen Organe eingegangen werden.

#### 3.2 Magen

In die Lamina propria sind die Magendrüsen (Glandulae gastricae) eingebettet. Von den Magendrüsen kann man nach ihrer Lokalisation die Kardiadrüsen, die Hauptdrüsen und die Pylorusdrüsen unterscheiden.

Die Kardiadrüsen produzieren alkalischen Magenschleim.

Die Haupt- oder Fundusdrüsen bestehen aus den Hauptzellen, den Belegzellen, den Nebenzellen und den enteroendokrinen Zellen. Die Aufgabe der Hauptzellen ist es, die Pepsin-Vorstufe Pepsinogen und Lipasen zu produzieren. Von den Belegzellen werden Wasserstoffionen freigesetzt, die zusammen mit Chlorionen die Magensäure bilden. Weiters produzieren sie den für die Erythropoese wichtigen Intrinsic Factor. Die Nebenzellen geben Schleim nach außen ab und die enteroendokrinen Zellen sondern ihre endokrinen Mediatoren in die Lamina propria ab, um von dort in die Blutbahn zu gelangen. Hierbei handelt es sich unter anderem um Serotonin, Histamin, Somatostatin und Gastrin.

Die Pylorusdrüsen setzen wiederum Schleim frei. (4)

### 3.3 Dünndarm

Um die Hauptaufgabe des Dünndarms - die Resorption von Nahrungsmolekülen - zu erleichtern, wird die Oberfläche der Darmschleimhaut durch Falten, Zotten und Mikrovilli auf eine Fläche von ca. 100-200 m<sup>2</sup> vergrößert. Das Epithel des Dünndarms ist ein einschichtiges Zylinderepithel, in welches Enterozyten und Becherzellen eingelassen sind.

Typische histologische Merkmale des Dünndarms sind querverlaufende Kerkring-Ringfalten und die Kombination von Zotten und Krypten. Ins Lumen ragende Zotten (Villi intestinales) sind fingerförmige Fortsätze der Schleimhaut, an denen die Resorption stattfindet. Sie sind durch ein Kapillarnetz sehr gut durchblutet, um die Nahrungsmoleküle aus dem Lumen aufnehmen zu können und im Verlauf Richtung Pfortader abzutransportieren. In den Krypten (Cryptae intestinales, Lieberkühn-Krypten), die sich wie Gräben in die Schleimhaut ziehen, geschieht hauptsächlich die Zellerneuerung.

An den Villi dominieren Enterozyten und Becherzellen. Enterozyten resorbieren nach der Aufspaltung durch Enzyme an der Außenseite der Zellmembran die Nahrungsmoleküle passiv oder durch Transporter ins Innere der Zelle. Außerdem befinden sich im gesamten Epithel Becherzellen, die schützenden Muzinschleim produzieren. Am Kryptengrund befinden sich Paneth-Zellen, die für die Immunabwehr antimikrobielle Peptide ins Lumen abgeben. Eine Dünndarmzelle hat eine durchschnittliche Lebensdauer von fünf Tagen, d.h.

das Epithel wird kontinuierlich vom Kryptengrund auf erneuert. An der Zottenspitze werden die abgestorbenen Zellen dann ins Lumen abgeworfen.

### 3.3.1 Besonderheiten des Duodenum

Die Muzin und Bikarbonat sezernierenden Brunner-Drüsen sind ein typisches Merkmal des Duodenum. Der basische Schleim dient der Neutralisierung des sauren Mageninhalts. Weiters ist das Fehlen der Ringfalten im Bulbus duodeni typisch für den Zwölffingerdarm.

### 3.3.2 Besonderheiten des Ileums

Im Ileum ist das Vorkommen von Lymphfollikel-Ansammlungen in sogenannten Peyer-Plaques charakteristisch.

## 3.4 Dickdarm

Die Dickdarmmukosa besteht aus einem einschichtigem Zylinderepithel mit vielen Becherzellen. Hier enthält die Schleimhaut nur Krypten und keine Zotten. Die Zellerneuerung verläuft ähnlich wie im Dünndarm.

Die Muskularis des Dickdarms setzt sich aus einer ringförmigen und aus einer längsverlaufenden Schicht zusammen, wobei letztere auch makroskopisch als Tänen sichtbar ist. Im Bereich der Tänen ist die Längsmuskelschicht stark ausgebildet, dazwischen ist die Schicht nur sehr dünn. Im Bereich des Blinddarms und des Rektums ist die Längsmuskelschicht allerdings kontinuierlich ausgebildet. In der Wand der Appendix sind weiters sehr viele Lymphfollikel eingebettet, weshalb sie als lymphatisches Organ angesehen wird. Im Bindegewebe unter der Serosa bzw. unter der Adventitia sind die Appendices epiploicae als Fettanhängsel kennzeichnend. (5)

## 3.5 Die nervale Versorgung des GIT

Der GIT des Menschen wird durch zwei Systeme nerval versorgt.

Das enterische Nervensystem (ENS) befindet sich im gesamten GIT, im Pankreas und der Gallenblase. Es setzt sich aus Neuronen und Gliazellen (nichtneuronale Hilfszellen)

zusammen. (4) Es stellt dabei das zahlenmäßig größte System an Nervenzellen außerhalb des ZNS dar und hat auch viele Gemeinsamkeiten mit dem ZNS bezüglich des Aufbaus und der Funktion.

Die extrinsische Innervation hat sowohl parasympathische als auch sympathische Anteile. Es gibt dabei deutlich mehr afferente Nervenfaserteile als efferente, was schlussfolgern lässt, dass der GIT zwar viele Informationen zum ZNS schickt, aber die GIT-Funktionen wenig Steuerung vom ZNS bedürfen.

Die enterischen Neurone fungieren als eigenständiges Nervensystem, welches die gastrointestinalen Funktionen zum größten Teil unabhängig vom ZNS lenkt. Deshalb wird das ENS als „kleines Gehirn im Darm“ bezeichnet. (6)

Enterische Neurone liegen mit ihren Zellkörpern immer im ENS, ungeachtet dessen, ob auch ihre Axone hier enden. Zellkörper extrinsischer Neurone dagegen befinden sich außerhalb des ENS (im ZNS, in sensorischen oder in autonomen Ganglien). Ihre Axone (z.B. jene des Nervus vagus) enden aber innerhalb des ENS.

Die histologische Struktur des ENS wird als Plexus entericus beschrieben, welcher sich flächenförmig netzartig darstellt. Es gibt im GIT drei verschiedene Nervengeflechte, die in oder zwischen verschiedene Wandschichten eingelassen sind. Ihr Vorkommen und ihre Ausprägung können sich je nach Region oder Spezies unterscheiden.

Das ganglionäre intramurales Nervensystem besteht aus dem Plexus myentericus Auerbach und dem Plexus submucosus externus Schabadasch, sowie dem Plexus submucosus internus Meissner. Ersterer befindet sich in der Tunica muscularis, zwischen Ring- und Längsmuskelschicht. Der Plexus submucosus externus und internus kommen in der Tela submucosa zu liegen.

Im Dün- und Dickdarm kommen alle drei genannten Nervengeflechte vor, wogegen im Ösophagus und im Magen hauptsächlich der Auerbach-Plexus auftritt.

Dann kommen im GIT noch aganglionäre Nervengeflechte vor, die nur Nervenzellfortsätze und Glia beinhalten. Zu diesen zählen der Plexus subserosus, der Plexus muscularis

superficialis und profundus, der Plexus submucosus extremus, der Plexus muscularis mucosae und der Plexus mucosus.

Das völlige Fehlen oder die Verminderung der Nervenzellanzahl in den Plexus kann zu verschiedenen Pathologien des GIT führen. Viele davon sind kongenital, zugrundeliegend ist eine gestörte Migration der Nervenzellen aus der Neuralleiste. Folge davon sind meist spastische Zustände des betroffenen Abschnitts im GIT. Beispiele dafür sind die Ösophagusachalsie, Pylorushypertrophie oder der Morbus Hirschsprung, welcher zum kongenitalen Megakolon führt. (4)

## 4 Physiologie

### 4.1 Verdauung

„Der GIT darf in Hinblick auf seine Hauptfunktionen – Verdauung von Nahrung, Wasser- und Nährstoffaufnahme und Abgabe von Unverdaulichem- nicht als ein einzelnes Organ gesehen werden, sondern viel mehr als ein perfekt abgestimmtes Zusammenspiel mehrerer funktioneller Einheiten, welche sowohl motorische als auch sekretorische Aufgaben übernehmen.“ (7)

Dem Körper muss ausreichend Energie, hauptsächlich in Form von Kohlehydraten, Fetten und Eiweiß bereitgestellt werden. Weiters müssen die essentiellen Aminosäuren, Mineralstoffe und Spurenelemente, Vitamine und Fettsäuren zugeführt werden. Um eine normale Passage dieser Inhaltsstoffe im Darminhalt zu gewährleisten, sollen ausreichend Ballaststoffe beigefügt sein. Die Aufnahme von Wasser stellt ebenso eine wichtige Aufgabe des GIT dar.

In der Mundhöhle wird die Nahrung zerkleinert und durch den Speichel gleitfähig gemacht. Außerdem beginnt durch die im Speichel enthaltenen Enzyme bereits im Mund der Polysaccharidabbau. Dann kommt der zerkleinerte geschluckte Bissen in den Ösophagus, wo er ca. 10 Sekunden verweilt, bevor er nach einer kurzen Öffnung des unteren Ösophagussphinkters, in den Magen gelangt. Während dem proximalen Magen die Nahrungsspeicherung obliegt, fällt dem distalen Magen die Aufgabe des eigentlichen Verdauens zu. Hier beginnt die Magensäure Proteine zu verdauen, der Mageninhalt wird durchmischt und in kleinen Portionen durch den Pylorus an den Dünndarm abgegeben. Je

nach aufgenommener Menge und Zusammensetzung des Nahrungsbreis (Chymus), bleibt dieser ein bis drei Stunden im Magen. Im Dünndarm angekommen, werden dem Chymus Verdauungssäfte zugesetzt.

Insgesamt verbringt der Nahrungsbrei 7 – 9 Stunden im Dünndarm, bevor die unverdaulichen und nicht resorbierbaren Bestandteile in den Dickdarm gelangen. Dieser erfüllt mit einer Aufenthaltsdauer der Faeces von 25 – 120 Stunden die Speicherfunktion. Außerdem werden hier zum letzten Mal Wassermoleküle und Ionen resorbiert. (8)

## 4.2 Nahrungsaufspaltung und Aufnahme

Damit der Körper die aufgenommene Nahrung nutzen kann, muss sie erst in ihre kleinsten Bestandteile aufgespalten werden. Diese Spaltung von Molekülketten beginnt bereits im Mund, wo die Alpha-Amylase Polysaccharide auftrennt. Im Magen angekommen, kommt es durch die Magensäure zur Denaturierung und Aufspaltung von Proteinen. Lipasen im Magensaft sind der erste Schritt der Fettverdauung. Die weitere Zerteilung und letztendlich die Aufnahme ins Blut findet im Dünndarm statt. Enzymsäfte aus Pankreas und Gallenblase, sowie Gallen- und Gallelsalze zersetzen den Chymus weiter, während durch Bikarbonat aus der Bauchspeicheldrüse das Gemisch pH-neutralisiert wird. Zum Schluss können die Monosaccharide, Aminosäuren, Dipeptide, Monoacylglycerine und freie Fettsäuren, sowie Wasser, Mineralstoffe und Vitamine über die gut durchblutete Dünndarmschleimhaut in die Blutbahn aufgenommen werden. (9)

## 4.3 Motilität des Magen-Darm-Trakts

Die Motilität wird ebenso wie die Durchblutung, Sekretion und das Wachstum von mehreren Faktoren beeinflusst: Hormone, Neurotransmitter und nervale Strukturen sind eigenständige Akteure, stehen aber miteinander in Wechselwirkung.

Die nervale Steuerung von Bewegungen des GITs erfolgt einerseits durch endogene Reflexe und andererseits von extern durch das vegetative Nervensystem. Bei den endogenen Reflexen handelt es sich um Reaktionen des GIT auf Aktivierung von Dehnungs- oder Chemorezeptoren. Diese finden im Plexus myentericus und submucosus (enterisches Nervensystem) statt, können lokal begrenzt sein oder sich über Interneurone

ausbreiten (peristaltischer Reflex). Auf diese Weise kann der Nahrungsbrei durch das Darmlumen weitertransportiert werden. Diese Vorgänge könnten autonom ablaufen, werden aber zusätzlich von extern vegetativ beeinflusst. So spielen Sympathikus, Parasympathikus und viszeral-afferente Fasern eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Motilität. (8)

#### 4.4 Phasen der Motilität

Die Motilität des GIT kann in zwei funktionell und zeitlich voneinander abzugrenzende Phasen unterteilt werden.

Schon während des Schluckakts erweitert sich der untere Sphinkter durch rezeptive Relaxation, wodurch sich der Ruhedruck des Sphinkters dem des Magens angleicht und die Nahrung den Magenfundus erreicht. Es beginnt die digestive oder postprandiale Phase. In dieser wird die aufgenommene Nahrung mechanisch zerkleinert, vermischt und gespeichert, bevor sie ihren Weg durch den GIT weiter fortsetzen kann. Dabei kann man die durch Segmentationen oder sogenannte „stehende Wellen“ ausgelöste Durchmischung des Inhalts der Hohlgane von dem durch die Propulsion vorangetriebenen Weitertransport unterscheiden.

Die Nahrung muss an gewissen Stellen verweilen, um verarbeitet und über die Schleimhäute aufgenommen zu werden. Hier spielt die Kontraktion und Relaxierung von den Sphinktermuskeln eine große Rolle. Hierbei sollte das Hohlorgan proximal des Sphinkters relaxieren, um den intraluminalen Druck konstant zu halten (= Akkomodation).

Nach dem Abtransport in aborale Richtung schließt sich die interdigestive Phase an. In dieser Zeit durchläuft der GIT eine Reinigung: Nicht verdaute Nahrung und Sekrete des Verdauungstrakts werden durch Peristaltik nach aboral entfernt. Durch diesen Mechanismus kann die Bakterienzahl im Dünndarm geringgehalten werden. Die hierbei von Magen, Duodenum oder proximalen Jejunum rhythmisch wandernden Kontraktionen werden als Migrating Motor Complex (MMC) bezeichnet.

## 4.5 Regulation der Motilität

Die komplexen Abläufe des GIT werden durch zwei große Steuerungssysteme kontrolliert: Das Nervensystem und Hormone mit Transmitter stehen in Wechselbeziehung. (7)

## 4.6 Nervensystem des GIT

„Coordination and modulation of gastrointestinal motor activity are dependent on the interaction of two complex neural inputs: the enteric nervous system, which is completely intrinsic within the bowel wall, and the central nervous system, sending its influences through the extrinsic nerves to the gut (vagal, sympathetic).” (10)

Wie R. Seiler et al. zusammenfassen, wird die glatte Muskulatur des GIT durch das enterische und das vegetative Nervensystem (v.a. durch den Parasympathikus) koordiniert und moduliert. Das enterische Nervensystem steuert über intestinale Reflexbögen die Motilität. Diese wird auch durch die Bestandteile des Nahrungsbreis selbst beeinflusst: Verschiedenste Rezeptoren modulieren je nach Zusammensetzung des Magen- oder Darminhalts und je nach Abschnitt des Verdauungstrakts die Motilität. Der Parasympathikus nimmt u.a. durch Förderung der Peristaltik Einfluss.

Die intrinsische Motilität ruft durch tonische und rhythmische Kontraktionen, die in Schrittmacherregionen entstehen, die Peristaltik hervor. Diese Schrittmacherregionen enthalten Cajal-Zellen, die spontan depolarisieren können und über Gap Junctions die Erregung auf glatte Muskelzellen weitergeben.

Die Cajal-Zellen geben die wellenförmigen Schwankungen des Membranpotentials (siehe Abbildung 1) an glatte Muskelzellen weiter. Durch die wellenförmigen Membranpotentialschwankungen allein wird allerdings noch keine Muskelkontraktion ausgelöst, weil das Schwellenpotential nicht erreicht wird. Diese Membranpotentialänderungen werden als slow waves bezeichnet und haben eine Frequenz von ca. 3-10 min<sup>-1</sup>. Außerdem ist die Ausbreitungsmöglichkeit sehr begrenzt aufgrund des

exponentiellen Abfalls der Potentialamplitude. Damit es zur Kontraktion der glatten Muskelzellen kommen kann, werden verschiedene Ionenkanäle zur Depolarisation benötigt. Überwiegend L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle sorgen für einen zytosolischen Kalziumanstieg und damit kommt es schlussendlich zur Kontraktion. Hier sind schnell aufeinander folgende Aktionspotentiale möglich, die nur kurz das Schwellenpotential übersteigen. Sie werden als Spike-Salve bezeichnet und führen zu einer kurzen Dauerkontraktion. Zu einer Atonie kommt es, wenn eine zu starke Depolarisation vorliegt, wobei hier nicht einmal mehr Aktionspotentiale ausgebildet werden können. Die tonische Kontraktion spielt bei der Kontrolle der Sphinkter eine große Rolle. (11)

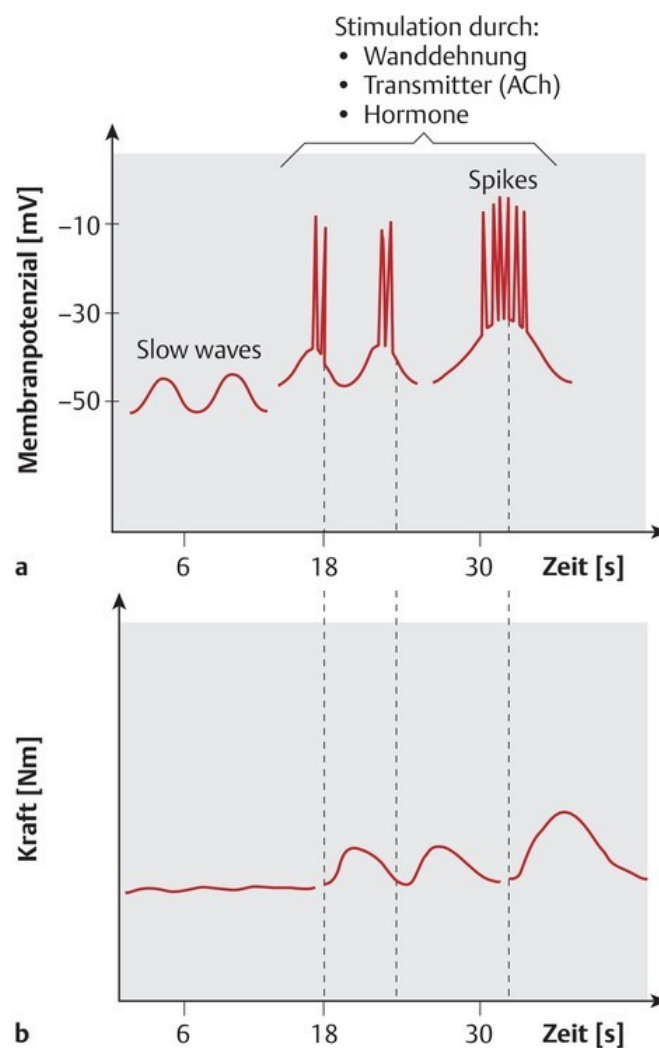


Abbildung 1 Potentiale im GIT, Quelle: (12)

Die Frequenz und die Amplitude der slow waves werden durch Nervensystem, Hormone und Medikamente beeinflusst und unterscheiden sich auch je nach Lokalisation im GIT. So variiert auch die Dichte der Gap-Junctions im Verdauungstrakt: Abschnitte mit hoher Anzahl von Gap-Junctions sind der Ösophagus, der Magen und der proximale Dünndarm. Mit dem vermehrten Vorkommen dieser Zell-Zell-Kanäle wird eine leichte, schnelle und koordinierte Fortpflanzung der slow wave-Aktivität ermöglicht. Der Dickdarm dagegen hat Probleme seine Membranpotentialänderungen so koordiniert weiterzugeben, da dafür zu wenig Gap-Junctions vorhanden sind. (7)

Der Großteil der vegetativen Erregung erfolgt durch präganglionäre parasympathische Fasern des N. vagus aus der Medulla oblongata (Hauptteil) und der Nn. Pelvici aus dem Sakralmark. Die sympathischen Fasern haben ihren Ursprung im thorakolumbalen Rückenmark. Sie nehmen v.a. auf die Blutgefäße des GIT Einfluss.

#### 4.6.1 Das enterische Nervensystem

Beim enterischen Nervensystem handelt es sich um eines der primitivsten Nervensysteme in der Natur. Deshalb kann es auch so gut beeinflusst werden (v.a. durch den Parasympathikus). Trotzdem kann es autonom die Tätigkeiten im GIT abwickeln – es verfügt sogar über komplexe Reflexbögen (=intestinale Reflexe). Aus diesem Grund wird das enterische Nervensystem auch als Gehirn des Darms bezeichnet. Es besteht aus Ansammlungen von Ganglien (=Plexus), die sich in zwei große Gruppen trennen lassen: Der Plexus myentericus (Auerbach) befindet sich zwischen der Ring- und Längsmuskulatur der Muscularis externa. Der Plexus submucosus (Meissner) hat seine Lokalisation schon im Namen. Während der Plexus myentericus v.a. für die Motorik des GIT verantwortlich ist, bestimmt der Plexus submucosus den epithelialen Transport. Beide Plexus werden von präganglionären Fasern des Parasympathikus und postganglionären Fasern des Sympathikus beeinflusst. Der Sympathikus kann auch noch direkt über Effektorzellen Einfluss nehmen. So sind Ausbildungen großer Reflexbögen in der Darm-Rückenmark-Hirn-Achse möglich.

## 4.7 Hormone und Transmitter

Durch endokrine und parakrine Wege werden das enterische, vegetative und auch das zentrale Nervensystem dazu gebracht, Verdauungsabläufe zu initiieren, fortzuführen und zu beenden. Außerdem können Hormone die Kontraktilität durch direkte Bindung an Rezeptoren der glatten Muskelzellen beeinflussen. In diese Abläufe sind gastrointestinale Mediatoren, sowie Neurotransmitter und -modulatoren involviert. Direkt am Ort des Geschehens befindet sich im Epithel der GIT-Schleimhaut eine Vielzahl endokriner Zellen, die Verdauungshormone ins Blut ausschütten und damit auf Motilität, Sekretion und Verdauung Einfluss nehmen.

Acetylcholin ist ein Transmitter der präganglionären parasympathischen und sympathischen Fasern sowie der erregenden postganglionäre-parasympathischen Fasern und hat dadurch sekretorische und motorische Funktionen. Es ist der am häufigsten vorkommende Transmitter.

Daneben gibt es eine Fülle anderer Transmitter sekretomotorischer Neurone wie z.B. das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Adenosintriphosphat (ATP), Substanz P, Gastrin releasing peptide (GRP), Calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Opioide. Diese werden NANC-Neurone (nicht adrenerg, nicht cholinger) genannt und können sowohl hemmende als auch erregende Eigenschaften aufweisen.

Noradrenalin ist der Transmitter der postganglionären sympathischen Fasern. (11)

## 5 Pharmakologie

Sehr viele Medikamente haben Auswirkungen im GIT. Manchmal sind die Effekte der Medikamente auf den GIT erwünscht, manchmal treten sie als unerwünschte Nebenwirkungen auf. Ursächlich für Nebenwirkungen ist, dass Wirkstoffe nicht nur an Rezeptoren der Zielorgane wirken, sondern auch an in anderen Geweben vorkommenden Rezeptoren. Im Darm kommt eine Vielzahl an Rezeptoren vor, die von verschiedensten Medikamenten beeinflusst werden können.

## 5.1 Medikamente auf der Intensivstation

Viele auf den Intensivstationen verwendete Medikamente haben einen Einfluss auf den Magendarmtrakt. Zu den bekanntesten zählen wohl die Opiate. Dies konnte in mehreren Studien sowohl bei Patienten und Patientinnen als auch im Tierversuch bewiesen werden. Asai et al. konnten feststellen, dass im Tierversuch Morphin die Magenentleerung und die gastrointestinale Transitzeit verlängert. (13)

Neben den Opiaten wird auch ein negativer Einfluss von Propofol auf die Motilität des GIT diskutiert. D. Memiş et al. haben in ihrer Arbeit festgestellt, dass nach Beendigung der Propofolinfusion bei kritisch Kranken die Restmengen im Vergleich zu den Restmengen vor der Propofolinfusion und nach der Infusion mit Dexmedetomidin erhöht waren. Bei der Magenentleerungszeit wurde aber kein signifikanter Unterschied bemerkt. Dabei kann angeführt werden, dass Propofol in klinisch relevanten Dosen augenscheinlich die Kontraktilität von glatten Muskelzellen in Magen und Darm herabsetzt. Die genauen Mechanismen dahinter sind bisher unbekannt. (2)

Eine weitere wichtige Medikamentengruppe in der Intensivmedizin stellen die Alphaadrenorezeptor-Agonisten (im Weiteren als Alpha-Agonisten bezeichnet) dar. Wie Asai et al. in ihrer Arbeit beschreiben, reduzieren Alpha2-Agonisten Unruhe und führen zu Sedierung und Analgesie. Im Vergleich zu Opiaten kommt es zu weniger Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz. (13)

## 5.2 Alphaadrenorezeptoren

Alphaadrenorezeptoren sind im ZNS und in der Körperperipherie vorhanden. Während sie in der Peripherie direkt sympathomimetisch wirken – also die Wirkungen des Sympathikus nachahmen – können zentralnervös gegenteilige Effekte auftreten. Beispielsweise führen Alpha2-Agonisten wie Clonidin initial peripher zur sympathomimetischen Vasokonstriktion und somit zur Hypertonie, im weiteren Verlauf überwiegt dann die zentrale Bindung und es kommt zur Abnahme der Wirkung des Sympathikus und somit zur Hypotonie und Bradykardie.

Bei den zwei Adrenorezeptortypen, welche an den sympathischen Nervenfaserverendigungen gefunden werden können, kann man Alpha- und Beta-Adrenorezeptoren unterscheiden. Beide bestehen aus Untergruppen, aber da in dieser Arbeit nur die Alphaadrenorezeptoren behandelt werden, wird nur auf diese genauer eingegangen. Die Alphaadrenorezeptoren können weiter unterteilt werden in Alpha1- und Alpha2-Adrenorezeptoren.

Wenn Alpha1-Adrenorezeptoren aktiviert werden, kommt es zum Anstieg der Calciumkonzentration über Phospholipase C. Aktivierung von Alpha2-Adrenorezeptoren dagegen bewirkt eine Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration. Beides führt schlussendlich zur Kontraktion der glatten Muskelzelle. Die beiden Rezeptoren unterscheiden sich des Weiteren durch ihre Affinität zu Katecholaminen. Während Alpha1-Adrenorezeptoren zu beiden eine ähnliche Affinität aufweisen, haben Alpha2-Adrenorezeptoren eine höhere Affinität zu Adrenalin als zu Noradrenalin. Dadurch ergeben sich unterschiedliche neurovegetative Organeffekte.

In den Blutgefäßen wird über Aktivierung der Alpha1-Adrenorezeptoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur bewirkt. Im GIT wird über Alpha1-Adrenorezeptoren der Tonus in den Sphinkteren erhöht.

Alpha2-Adrenorezeptoren am Herzen führen zu einer erhöhten Kontraktilität des Myokards. Im Darm bewirkt der Sympathikus eine Hemmung der Peristaltik, des Tonus und der Sekretion. Diese Wirkung wird über die hemmende Wirkung der Alpha2-Adrenorezeptoren auf die Ganglienzellen erzielt. An den Sphinkteren wird wie beschrieben die gegenteilige Wirkung auf den Muskeltonus beobachtet. (11) Alpha2-Adrenorezeptoren im ZNS führen zu einer Sympathikus-Dämpfung, wodurch durch eine Ansteuerung dieser Rezeptoren eine Blutdrucksenkung erreicht werden kann.

### 5.3 Alpha-Adrenorezeptoragonisten

Die Alpha-Adrenorezeptoragonisten bzw. Alpha-Agonisten lassen sich in Hinblick auf ihren chemischen Aufbau in zwei Klassen einteilen: die Beta-Phenylethylamin-Derivate und die Imidazolin-Derivate. Der Großteil der am Adrenorezeptor agonistisch wirkenden

Substanzen wird der ersten Gruppe zugeordnet. Clonidin, Moxonidin, Naphazolin und Brimodinin gehören der Imidazolin-Gruppe an. Dexmedetomidin zählt ebenso als Imidazolin-Derivat, wird jedoch oft gesondert aufgeführt, da bei dieser Substanz die sedierende Wirkung im Vordergrund steht.

Die unterschiedliche Selektivität auf Rezeptortypen begründet die unterschiedliche Wirkung der Adrenorezeptoragonisten auf verschiedene Organsysteme. Adrenorezeptoren kommen auch außerhalb der sympathisch innervierten Effektorzellen vor, was bspw. die Wirkung von Adrenorezeptoragonisten auf die Aggregation von Blutplättchen erklärt.

Während die auf den Kreislauf wirksamsten Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin die Bluthirnschranke kaum überwinden können, steuern lipophile Alpha2-Agonisten wie Clonidin die Sympathikusaktivität im ZNS. Nach ihrer Bindung an Alpha2-Adrenorezeptoren, setzen die Substanzen die Frequenz von Aktionspotentialen des Sympathikus herab, steigern gegenteilig die Häufigkeit von Aktionspotentialen in Ästen des Vagus, welche zum Herz ziehen und leiten Analgesie und Sedierung ein. Diese Wirkungen sind dosisabhängig.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass zuvor genannte Agonisten an den Alphaadrenorezeptoren als direkte Sympathomimetika wirken. Davon abzugrenzen sind die indirekt wirksamen Sympathomimetika, welche lediglich eine Ausschüttung von Noradrenalin bewirken, welches dann für die sympathomimetische Wirkung verantwortlich ist.

### 5.3.1 Clonidin-Gruppe

Aufgrund ihrer antisymphathischen Wirkung werden sie auch als Antisymphathotonika bezeichnet. Ihrer Gruppe angehörig sind die Substanzen Clonidin, Moxonidin und Brimonidin.

#### 5.3.1.1 Wirkmechanismus

Peripher zeichnen sie sich durch Hemmung von Präsynapsen aus, was zu einer verminderten Noradrenalinausschüttung führt. Es kommt zu einer antisymphathotonen Wirkung durch zwei Wege: Einerseits wird die Aktionspotentialfrequenz zentral gesenkt

und andererseits wird pro Aktionspotential peripher weniger Noradrenalin ausgeschüttet. Es resultieren eine Vasodilatation und ein Absenken der Herzfrequenz.

Die analgetische Wirkung wird über Ansteuerung der gleichen Rezeptoren wie bei Opiaten angenommen.

Über zentrale Alpha2-Autorezeptoren von noradrenergen Neuronen kommt es wahrscheinlich zu den zentral dämpfenden Eigenschaften von Clonidin-ähnlichen Medikamenten.

#### *5.3.1.2 Indikationen*

Während die Hauptwirkung der Antisymphotonika die Blutdrucksenkung ist, gibt es weitere Einsatzgebiete. Dazu zählen das chronische Offenwinkelglaukom (Kontraktion des M. dilatator pupillae), bei Schmerzen als intrathekales oder epidurales Analgetikum, vor Narkosen als Prämedikation, in der Intensivmedizin als Sedoanalgetikum und im Rahmen von Alkohol- oder Opiatentzug zum Mildern der Entzugssymptome. (14) Im Folgenden soll nur mehr auf Clonidin eingegangen werden, da es das bekannteste Pharmakon in der Gruppe ist.

Indikationen für den Einsatz von Clonidin sind die antihypertensive Kombinationstherapie (p.o.-Gabe) oder die hypertensive Krise (i.v.-Gabe). Die i.v.-Applikation muss verdünnt und langsam erfolgen. Weiters wird Clonidin zur Sedierung von Intensivpatienten eingesetzt und bei Entzugssymptomatik von Opiatabhängigen und im Delirium tremens im Rahmen des Alkoholentzugs. Bei akutem Opiatentzug sind eine Initialdosis und eine darauffolgende kontinuierlich durch den Perfusor abgegebene Erhaltungsdosis notwendig.

#### *5.3.1.3 Nebenwirkungen*

Zu den Nebenwirkungen, die sich aus der Wirkweise ergeben, zählen Bradykardie, schwere Hypertonie nach abruptem Absetzen oder nach schneller i.v.-Gabe. Nach abruptem Absetzen kommt es durch die Aufregulation der zuständigen Rezeptoren zu einem Rebound-Phänomen. Zentrale Nebenwirkungen sind Sedierung und Müdigkeit, welche häufig auftreten. Außerdem werden Mundtrockenheit, Obstipation und Potenzstörungen beschrieben.

#### 5.3.1.4 Kontraindikationen

Herzrhythmusstörungen wie das Sick-Sinus-Syndrom oder allgemein Bradykardie zählen zu den Kontraindikationen. (15)

#### 5.3.2 Dexmedetomidin

##### 5.3.2.1 Wirkmechanismus

Dexmedetomidin wirkt als selektiver Alpha2-Agonist vor allem zentral über die Hemmung der Noradrenalinfreisetzung. Weitere zentrale Wirkungen sind Hypnose und antinozizeptive Effekte. Daraus resultiert eine eher oberflächliche Sedierung des Patienten oder der Patientin, der bzw. die während der Therapie leicht erweckbar ist. Es gibt keine relevante Atemdepression.

Die Bindung des Wirkstoffs an die Alpha2-Adrenorezeptoren resultiert in Senkung von Herzfrequenz und Blutdruck, werden höhere Dosen verwendet, steigt der Blutdruck durch Vasokonstriktion in der Peripherie.

Dexmedetomidin wird in der Leber verstoffwechselt, was eine Dosisanpassung bei Leberschäden notwendig macht.

Auf die Niere hat der Alpha2-Agonist eine diuretische Wirkung, es ergibt sich daraus aber nicht die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Erkrankungen, welche die Niere betreffen.

##### 5.3.2.2 Indikationen

Dexmedetomidin ist nur für die Sedierung im intensivmedizinischen Bereich zugelassen. Die Verabreichung muss kontinuierlich über eine verdünnte Infusion i.v. erfolgen. Der Wirkeintritt wird nach circa fünf Minuten erwartet. Das Wirkmaximum stellt sich nach einer viertel Stunde ein. (14) Die kurze Anflutungszeit und die Verzichtbarkeit einer Aufsättigungsdosis machen Dexmedetomidin zu einem gut geeigneten Bedarfssedativum. (15)

### 5.3.2.3 Kontraindikationen

Eine Verwendung von Dexmedetomidin ist nicht angezeigt bei zerebrovaskulären Ereignissen, nicht kontrollierbarer Hypotonie und Reizleitungsstörungen wie AV-Block 2 und 3. (14)

## 6 Pathologien und grundlegende Problematik bei ICU-Patienten und -Patientinnen

### 6.1 Medikamentennebenwirkungen

Wie in den DGEM-Leitlinien festgestellt wird, ist eine Beeinträchtigung der Darmmotilität der häufigste Grund für eingeschränkte enterale Ernährung. Als Grund für die Einschränkung der gastrointestinalen Motilität wird dort neben verminderter Durchblutung im Splanchnikus-Gebiet, bedingt durch Sepsis oder (Multi-) Organinsuffizienz, auch der Einsatz von Medikamenten wie u.a. Katecholaminen oder Sedativa angeführt. (1) Die Hemmung der Peristaltik ist eine folgenschwere Nebenwirkung von Analgetika und Sedativa. (2) Die Verwendung von vasoaktiven oder sedierenden Substanzen beeinflusst die Darmmotilität und damit die Ernährung. Bei Kreislaufinstabilität und Katecholaminbedarf wird in den DGEM-Leitlinien empfohlen, die enterale Ernährung zu pausieren und durch parenterale Ernährung zu ersetzen. (1)

### 6.2 Der Darm des kritisch Kranken

Die Beschreibung der Faktoren, die die Darmfunktion eines kritisch kranken Patienten bzw. einer kritisch kranken Patientin beeinflussen, lässt vermuten, dass schwere Krankheit, Immobilität und Notwendigkeit einer künstlichen Nahrungszufuhr die physiologischen Abläufe im GIT für sich schon erheblich stören. Es liegt daher nahe, dass verabreichte Medikamente zwar nicht allein für etwaige Dysfunktionen verantwortlich sind, jedoch ist die Funktion des GIT aufgrund der schweren Krankheit schon maßgeblich kompromittiert und Medikamente, welche Einfluss auf diese nehmen, verschlechtern die Situation

zusätzlich. Dieses Kapitel soll eine Übersicht geben, mit welchen Schwierigkeiten und Komplikationen der GIT eines Intensivpatienten zu kämpfen hat und die Relevanz der Medikamentenwahl vor diesem Hintergrund erörtern.

Wie P. Marino in seinem Buch über praktische Intensivmedizin beschreibt, soll je nach Möglichkeit und nach individueller Entscheidung innerhalb von 24 – 48 Stunden nach Übernahme auf eine Intensivstation mit der enteralen Ernährung im Sinne von Sondenernährung begonnen werden. Situationen, in den auf keinen Fall mit der enteralen Nahrungszufuhr begonnen werden soll, schließen Darmminderdurchblutungen, Darmverschlüsse und hoch katecholaminpflichtige Zustandsbilder mit ein. (16) In der ESPEN-Leitlinie werden weiters akut lebensbedrohliche Zustände, obere GIT-Blutungen, ein abdominales Kompartmentsyndrom, Restmengen von > 500 ml in 6 Stunden und stark fördernde Fisteln als Kontraindikationen für eine enterale Ernährung beschrieben. (17) Liegt keiner dieser Fälle vor, soll alsbald mit der Ernährung über die enterale Route begonnen werden, um deren protektiven Effekte voll ausnützen zu können. Mit dieser Vorgehensweise werden eine kürzere Dauer des Krankenhausaufenthalts und weniger septische Komplikationen assoziiert. (16)

Die Verdauung von kritisch Kranken wird von vielen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören die Nebenwirkungen von verwendeten Medikamenten auf den GIT, die sich unter anderem als verminderte Durchblutung und herabgesetzte Motilität äußern. Ein weiterer Faktor ist die Art der Nährstoffzufuhr. Ob sich Nahrung im Darmlumen befindet oder die Nährstoffe parenteral zugeführt werden, kann Auswirkungen auf die Mucosa und die Motilität haben und somit Auftreten von Atrophien, Pseudoobstruktionen oder paralytischen Ileus und Darmischämien beeinflussen. Außerdem kann es, wenn Mageninhalt zurückfließt, vermehrt zu Pneumonien kommen. Die Faktoren Durchblutung, Motilität und Nährstoffzufuhr scheinen unter gegenseitiger Beeinflussung zu stehen und machen es damit schwierig, die physiologische Verdauung beim kritisch Kranken zu erhalten oder zu unterstützen. (1) Der Darm kritisch kranker Patienten und Patientinnen muss es nicht nur mit diesen Problemen aufnehmen, gleichzeitig spielen immunologische Prozesse eine wichtige Rolle.

Es muss eine Integrität der zellulären Darmbarriere sichergestellt werden, um zu verhindern, dass sowohl Krankheitserreger und ihre Toxine als auch die im Darmlumen

residente Flora nicht weiter in die Darmwand eindringen und dort Entzündungen auslösen. Die Darmbarriere besteht aus drei Schichten: die erste chemisch, die zweite physikalisch, die letzte immunologisch. Der Erhalt dieser drei Schichten hängt davon ab, ob dem Darm enterale Ernährung zu Verfügung steht, oder ob der Bedarf vollkommen parenteral gedeckt wird. Die physikalische Barriere, bestehend aus Zylinderepithel, Tight junctions und Adhäsionsmolekülen wird durch die Abwesenheit von Nahrung aufgelockert und erleichtert den Durchtritt von Pathogenen. Dieser Mechanismus hängt auch mit der Expression von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Faktoren zusammen.

### 6.2.1 Schleimhautarchitektur

Experimente an Mäusen haben gezeigt, dass sich die Art der Nahrungszufuhr stark auf die Beschaffenheit des Darmepithels auswirkt. Die Kryptentiefe und Zottenlänge verändern sich je nach Vorhandensein von Nahrung im Darmlumen. Die Epithelbeschaffenheit hängt mit der Zellmasse zusammen, welche das Epithel bildet. Wenn sich keine Nahrung im Darmlumen befindet, wie im Falle der totalen parenteralen Ernährung, herrscht ein Ungleichgewicht zwischen Mitose und Apoptose. In einem Gewebe mit so hohem Zellumsatz wie dem GIT führt das Überwiegen der Apoptose schnell zu einer drastischen Abnahme der Zellzahl und so zu histologischen Veränderungen, welche eine Reduktion der Darmoberfläche zur Folge haben. Diese Vorgänge führen zu der Vermutung, dass der direkte Kontakt von Nahrungsmolekülen mit den Zellen des GIT essenziell ist für deren Erhalt. (3) Im Mausmodell konnte eine Kinase namens p-Akt identifiziert werden, welche eine große Rolle in der Regulation von Apoptose und Mitose zu spielen scheint. (18) Weiters kommt es zu einer Dysregulation von TNF-alpha und dem Wachstumsfaktor EGF. Bei fehlender enteraler Ernährung wurde beobachtet, dass verschiedenste Rezeptoren auf enteralen Zellen in geringerem Ausmaß exprimiert werden. Dieser Vorgänge tragen zu einer Atrophie der Mucosazellen bei, was zeigt, dass die enteralen Zellen in einer engen Abhängigkeit von luminaler Nahrung ihre Homöostase aufrechterhalten. (19) (20)

### 6.2.2 Gastrointestinales Immunsystem

Das gastrointestinale Immunsystem, welches verhindert, dass intraluminale Keime in den restlichen Körper gelangen, besteht aus der epithelialen Barriere, den immunologischen Zellen und antimikrobiellen Proteinen. Zu den immunologischen Zellen gehören die Lymphozyten der Lamina propria, die Makrophagen und die Lymphozyten der Peyer

Plaques. Die Gesamtheit dieser Zellen werden auch als GALT (gut associated lymphoid tissue) bezeichnet. Die antimikrobiellen Proteine werden hauptsächlich von den spezialisierten Paneth Zellen zusammen mit Schleim aus den Becherzellen in das Darmlumen abgegeben. Diese Sekretion wird von der Aktivität von Toll-like-receptors (TLRs) reguliert. Hier sind die intraluminal lokalisierten TLRs von den basalen TLRs zu unterscheiden. Die intraluminalen TLRs werden durch das Mikrobiom im Darmrohr aktiviert und spielen eine große Rolle in der Toleranz des Immunsystems gegenüber den körperfremden Mikrobiom, was sich in einer unterdrückten Entzündungsreaktion zeigt. Weiters erkennen die TLRs bestimmte Pathogene und lösen als Reaktion darauf die Sekretion antimikrobieller Proteine aus. Anders reagieren die basalen TLRs: Registrieren sie einen Kontakt mit Bakterien, setzen sie eine Entzündungsreaktion in Gang, um deren Ausbreitung und eine systemische Infektion zu verhindern. Dieser Mechanismus muss die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Vorgängen halten, damit ein gutes Zusammenspiel zwischen Darm und Mikrobiom möglich sein kann. (3) Nun kommt es aber bei rein parenteraler Ernährung zu einer Dysbalance. Fehlende enterale Nahrung führt dazu, dass mehr TLRs exprimiert werden, was den entzündlichen Prozess startet. Befeuert wird der proinflammatorische Vorgang noch zusätzlich über die falsche Lokalisierung der TLRs: Intraluminal und basale TLRs tauschen ihre Plätze und führen zu einer völligen Dysregulation der Entzündung. (21) (22) Zusätzlich kommt es zur Dysbalance von pro- (TNF-alpha, Interferon-gamma) und antiinflammatorischen Zytokinen. In den Peyer-Plaques geht die Zahl der Lymphozyten stark zurück, was zur Folge hat, dass weniger Interleukin-10 produziert wird. Interleukin-10 spielt eine Rolle in der Aufrechterhaltung der epithelialen Barriere. Bakterielle Invasion der Mucosa und eine sich ausbreitende Entzündungsreaktion ist die Folge. (23)

### 6.2.3 Gastrointestinale Motilität

Wie in zahlreichen Studien gezeigt wurde, wirkt sich die Wahl der Ernährungszufuhr auf Motilität und Resorptionsfähigkeit des GIT aus. Prokinetische Hormone, wie Ghrelin und Motilin können im Blut gemessen werden und zeigen demnach eine Stimulation der Motilität an. Sekretin, Cholezystokinin, Peptid YY und Glukagon-like-Peptides 1 und 2 hemmen die Darmbewegungen. Diese Hormonmessungen wurden in mehreren Studien verwendet, um den Unterschied zwischen enteraler und parenteraler Ernährung in Bezug auf die Motilität zu veranschaulichen. Hier konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass

kritisch Kranke mit parenteraler Ernährung niedrigere prokinetische Hormonspiegel aufwiesen als Schwerstkranke mit enteraler Ernährung. (24) (25) Auch die Zusammensetzung der enteralen Ernährung scheint sich auf die Motilität auszuwirken: Während fetthaltige Ernährung zu einer Steigerung der Motilität und der Ausschüttung von Cholezystokinin und Peptid YY führen, wurde bei kohlenhydratreicher und Kohlenhydrat-Fett-Mischkost kein Anstieg von diesen gastrointestinalen Hormonen festgestellt. (26) Die kalorische Menge scheint für sich gesehen keinen Unterschied darzustellen, was die Motilität angeht. (27)

Nun ist die enterale Ernährung auf nasogastralem Wege nicht immer möglich bzw. wird vor allem bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen mit hohen Restmengen oder Gastroparese befürchtet, dass es durch gastroösophagealen Reflux zu einer Ventilator-assoziierten Pneumonie kommen könnte. Derzeit gibt es viele Studien, die sehr heterogene Ergebnisse zeigen in Bezug darauf, welche Route der Nahrungszufuhr besser ist. Neuere Publikationen konnten zeigen, dass postpylorische Ernährung gleichwertig ist zur nasogastralen Route in Hinblick auf Motilität, Energiezufuhr und gastrointestinale Komplikationen. Nur in puncto Auftreten von Ventilator-assoziierten Pneumonien zeigte die postpylorische Route gering bessere Ergebnisse. (3)

Zum Thema Magenrestmengen fasst P. Marino zusammen, dass als Ergebnis mehrerer Studien die Bestimmung der Restmenge keinen wirklichen Benefit auszumachen scheint. Grund dafür ist vor allem die Uneinigkeit über das Volumen der Restmenge, ab der die Ernährung gestoppt werden sollte. Unter einem Restmengen volumen von 500 ml scheinen ventilatorassoziierte Pneumonien nicht häufiger vorzukommen. Wenn die Restmengen nicht bestimmt wurden, konnten keine Auswirkungen auf das Outcome der Patienten und Patientinnen gezeigt werden. Diese Beobachtung lässt offen, ob es wirklich sinnvoll ist, die Restmengen zu ermitteln und die Ernährungszufuhr daran anzupassen. Die Empfehlung der Leitlinien zur Ernährungstherapie lauten, bei Restmengen zwischen 200 – 500 ml an die Gefahren von Regurgitation und Aspiration zu denken, aber solange sich nicht mehr als 500 ml Volumen als Restmengen im Magen befinden, soll die Ernährung nicht gestoppt werden. Bei bereits erfolgtem Zurückfließen von Sondennahrung, soll die Lagerung geändert werden, sodass der Oberkörper des Patienten bzw. der Patientin erhöht ist. Außerdem wird empfohlen, die Sondenspitze bis in den Dünndarm vorzuschieben. (16)

Wie Schörghuber et Fruhwald schlussfolgern, ist das wichtigste Ziel bei der Ernährung von kritisch Kranken, dass eine enterale Ernährung möglichst beibehalten wird bzw. möglichst früh begonnen wird. Die Auswirkungen des enteralen Ernährungsweges auf die Mucosa-Architektur, die immunologische Funktion und die Motilität des Magendarmtrakts tragen zu einer normalen Funktion von diesem komplexen Organsystem bei. (3)

### 6.3 parenterale und enterale Ernährung

„Critical illness can adversely affect gastrointestinal function. Food in the lumen of the gut is an important stimulus for maintaining splanchnic blood flow and hence mucosal integrity, enteral nutrients thereby exerting a cytoprotective effect throughout the gastrointestinal tract which prevents both atrophy and ulceration.“

Memis et. al. betonen in ihrer Arbeit über die Magenentleerung unter Beeinflussung von Propofol und Dexmedetomidin, wie wichtig enterale Ernährung für Intensivpatienten ist. Kommt es unter Beeinflussung von Medikamenten zu einer verzögerten Magenentleerung, befindet sich weniger Nahrung im Darm, was wiederum Durchblutung und Mucosabeschaffenheit beeinflusst.

Ein Aspekt der Gastroparese ist das durch die Magenfüllung begünstigte Auftreten von Reflux in den Ösophagus und den Dünndarm. Beides führt nicht nur zu Schleimhautschäden, sondern begünstigt auch die Entwicklung von Pneumonien. (2)

In der NUTRIREA-2-Studie mit 2410 Studienteilnehmern konnte gezeigt werden, dass die enterale Substratzufuhr im Vergleich zur isokalorischen parenteralen Ernährung zu einem signifikant erhöhten Auftreten von Darmischämien (2% vs. 0,4%) und Pseudoobstruktionen (1% vs. 0,3%) führt.

Die Patientengruppe mit enteraler Ernährung wurde gegen die Patientengruppe mit parenteraler Ernährung in Hinblick auf die Mortalität 28 Tage nach Randomisierung verglichen. Bezüglich dieses primären Endpunkts konnte zwischen diesen beiden Gruppen des Patientenkollektivs von schockierten, beatmeten, internistischen Kranken kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch bzgl. Infektionen gab es keinen signifikanten Unterschied. Bei Auftreten von Hypoglykämien, sowie Erbrechen schnitt die

„parenterale Gruppe“ deutlich besser ab. Auch konnte das Kalorienziel in dieser Gruppe besser realisiert werden. (28)

Eine weitere großangelegte Studie mit der Fragestellung, ob die parenterale Zufuhr von Nährstoffen gegenüber der enteralen Zufuhr ein besseres Outcome zeigt, ist die etwas ältere KALORIES-Studie. 2388 beatmete und nicht beatmete Patienten und Patientinnen von Allgemein-Intensivstationen wurden randomisiert einer „parenteralen Gruppe“ oder einer „enteralen Gruppe“ zugeordnet. Die Nährstoffzufuhr war in beiden Kollektiven isokalorisch, das Kalorienziel konnte aber bei beiden meist nicht erreicht werden. Primäres Endziel war die Mortalität nach 30 Tagen, bei welcher zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

Unterschiede gab es in der parenteralen Gruppe: Hier traten weniger Emesis und Hypoglykämien auf. In Bezug auf die 90-Tages-Mortalität und Auftreten von Infektionen konnte kein Unterschied festgestellt werden. (29)

Zusammenfassend zu beiden Studien kann man sagen, dass die Wahl der Nährstoffzufuhr in Bezug auf die Mortalität keinen Unterschied macht. Bei gastrointestinalen Komplikationen scheint die parenterale Ernährung ein wenig, jedoch signifikant besser abzuschneiden als die enterale Zufuhr. Hypoglykämische Ereignisse können mit parenteraler Ernährung besser abgewandt werden. Außerdem kann durch parenterale Zufuhr das Kalorienziel eher erreicht werden als durch enterale Nährstoffgabe.

„When to start, which route to prefer and how to progress have been a matter of debate for years.“

Nach ausführlicher Recherche, Metanalysen und Vergleich vorhandener Leitlinien, spricht sich die ESPEN in ihrer Leitlinie für die Ernährung kritisch Kranker für die Bevorzugung einer frühen enteralen Ernährung anstatt verzögerter enteraler Ernährung oder früher parenteraler Ernährung aus, soweit es keine Kontraindikationen für enterale Ernährung gibt.

Wenn es zur Frage kommt, welcher Weg der Zufuhr gewählt werden soll, hat die ESPEN sechs Studien mit Intensivpatienten und sieben mit nicht-Intensivpatienten verglichen. Es

stellte sich heraus, dass es bei enteraler Ernährung signifikant seltener zu infektiösen Erkrankungen kommt und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, sowie der gesamte Krankenhausaufenthalt deutlich verkürzt werden kann. In Bezug auf die Mortalität gibt es zwischen enteraler und parenteraler Ernährung keinen Unterschied. Weiters besagt die Leitlinie, dass solange der Patient bzw. die Patientin selbst essen kann, die orale Nahrungseinnahme an erster Stelle stehen soll. Erst wenn dies nicht mehr möglich ist, soll mit einer frühzeitigen enteralen Ernährung begonnen werden. Die enterale Zufuhr soll kontinuierlich und nicht in Boli erfolgen. Somit empfiehlt die ESPEN nach Überprüfung der vorhandenen Literatur ausdrücklich die Bevorzugung der enteralen Ernährung gegenüber der parenteralen Ernährung. (17)

## 7 Material und Methoden

### 7.1 Tiere und Aufbau

Für die Studie wurden Darmsegmente von Meerschweinchen verwendet, da diese im Hinblick auf die Rezeptorverteilung mit dem menschlichen Darm vergleichbar sind. Die Meerschweinchen stammten vom zentralen Forschungsinstitut für Labortier-Züchtung. Die Tiere wurden nach nationalen und internationalen Richtlinien für die Haltung und Verwendung von Labortieren versorgt. Im Versuchs-Setting fasteten die Tiere über Nacht und bekamen nur freien Zugang zu Wasser.

Am darauffolgenden Tag wurden die Meerschweinchen durch Dekapitation getötet und ausgeweidet. Der Dünndarm wurde exzidiert und gereinigt in Tyrode-Lösung gelegt. Dort wurde das Darmstück für eine Stunde mit Sauerstoff und Kohlendioxid besprudelt, bevor sie auf 6 cm Länge zugeschnitten in ein 22 ml Bad mit Tyrode-Lösung überführt wurden.

Um peristaltische Kontraktionen im Dünndarmsegment auszulösen, wurde durch eine Rollerpumpe mit Tyrode-Lösung ein aboraler Druck von 4cm H<sub>2</sub>O im Lumen des Segments aufgebaut. Das aborale Ende wurde mit einem T-förmigen Rohr verbunden, welches ein Abrinnen der Lösung verhinderte und einen Druckwandler beinhaltete. So konnte durch visuelle Beurteilung eine Fähigkeit der Segmente zur spontanen Kontraktion

festgestellt werden. Diejenigen, welche keine regelmäßigen Kontraktionen vorwiesen, wurden verworfen.

Der Dickdarm wurde ebenso gereinigt, in 8cm Segmente zugeschnitten und in Tyrode-Lösung mit Markierung des oralen Endes befestigt. Intraluminal eingebrachte Holzpellets mit einem Durchmesser von 3 mm führten zu peristaltischen Kontraktionen des Darmsegments. Durch diese wurde das Pellet vom oralen Ende des Darmsegments zum analen Ende transportiert. Als Kontrolle wurde in jedes Segment ein Pellet eingelegt und die Zeit, die das Segment benötigte, um das Holzstück über die gesamte Länge zu transportieren, bestimmt. Daraus wurde die Transitgeschwindigkeit (mm/s) errechnet. Die Transitgeschwindigkeit ohne Zugabe einer Substanz wurde als Base eines Segments verwendet. Die Transitgeschwindigkeit wurde als Maß der Peristaltik verwendet: Eine Abnahme der Geschwindigkeit im Vergleich zur Base stand demnach für eine verminderte Peristaltik, eine Zunahme dagegen für eine gesteigerte Peristaltik.

## 7.2 Pharmaka

Es wurden Clonidin (Catapresan, OÖG GmbH, Bad Ischl, Österreich) und Dexmedetomidin (Dexmedetomidin, Ever, Valinject, Unterach, Österreich) in festgelegten Konzentrationen direkt in das Organbad zugegeben. Die Volumina der Medikamente überstiegen hierbei nie 1% des Badvolumens. Für die Zusammensetzung der Tyrode-Lösung siehe Abbildung 2. Im Organbad wurden die Darmsegmente mit 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid besprüdelt und eine Temperatur von 36.5 Grad Celsius eingestellt. Der pH-Wert der Lösung wurde zwischen 7.35 und 7.45 gehalten.

### *Zusammensetzung der Tyrode-Lösung*

<i>Substanz</i>	Konzentration (mM)
<i>NaCl</i>	136.9
<i>KCl</i>	2.7
<i>CaCl<sub>2</sub></i>	1.8
<i>MgCl<sub>2</sub></i>	1.0
<i>NaHCO<sub>3</sub></i>	11.9
<i>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></i>	0.4
<i>Glucose</i>	5.6

Abbildung 2 Zusammensetzung der Tyrode-Lösung

### 7.3 Datengewinnung

Bei den Versuchen mit den Dünndarmsegmenten zeichnete ein Druckwandler mit Verstärker die Änderungen des intraluminalen Drucks auf. Die peristaltischen Kontraktionen wurden digital aufgezeichnet.

Typische Kurven zeigten einen anfänglich langsamen Druckanstieg bis zum Schwellenwert, bei dem eine Kontraktion ausgelöst wurde (siehe Abbildung 3). Dieser Schwellenwert wird als Threshold bezeichnet und in Pascal gemessen. Ein erhöhter Schwellenwert bedeutete einen inhibitorischen Effekt auf die Auslösung von Kontraktionen, während Kontraktionen bei einem erniedrigten Schwellenwert leichter stattfinden konnten.

Es konnten zwei Phasen der intraluminalen Druckänderung ausgemacht werden: Anfänglich stieg der Druck aufgrund des kontinuierlichen Durchflusses mit Flüssigkeit langsam an, weil das Abflussrohr ein Abrinnen der Flüssigkeit verhinderte. Es kam zur Relaxation der zirkulären Muskulatur als Folge des Akkomodationsreflexes. Diese Zeit bis zum Erreichen des Thresholds (gestrichelte quer verlaufende Linie in Abbildung 3) wurde als Vorbereitungsphase bezeichnet (A in Abbildung 3). Bei Erreichen des Thresholds wurde eine peristaltische Welle mit konsekutiver Entleerung des Darmsegments unter hohem aboralem Druck ausgelöst. Die Kontraktionswelle begann am oralen Ende des Darmsegments und pflanzte sich in analer Richtung fort. In der als Entleerungsphase bezeichneten Zeit stieg der Druck zackenartig an (B in Abbildung 3). Bei einem Widerstand von 4cm Wassersäule bzw. 400 Pa wurde eine Darmparalyse beobachtet.

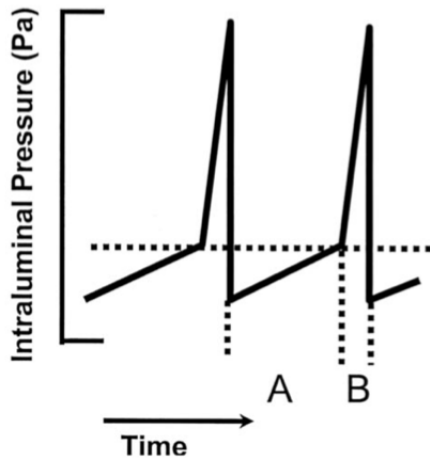


Abbildung 3 Schematische Aufzeichnung der peristaltischen Wellen, Quelle (30)

Die Versuchsreihe an einem Darmsegment begann mit der Bestimmung der Base (Ileumsegment in Tyrode-Lösung ohne Zugabe einer Substanz) und wurde durch Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung im Sinne des Placebo-Effekts erweitert. Schließlich folgte die Zugabe von Clonidin oder Dexmedetomidin in einer Startkonzentration von 1 nm. Die Konzentration wurde dann schrittweise durch zusätzliche Gabe in das Organbad auf 3, 10, 30, 100 und 300 nm erhöht.

Bei den Dickdarmsegmenten wurde die Geschwindigkeit bestimmt, die ein Darmsegment benötigte, um ein Holzpellet über die gesamte Segmentlänge zu transportieren. Dabei wurde die Transitgeschwindigkeit des Holzstück dreimal bei der gleichen Konzentration beobachtet und mit der Base des gleichen Darmsegments verglichen. Die Veränderung der Transitgeschwindigkeit wurde bei Konzentrationen von 3 nm Clonidin und 0,3 nm Dexmedetomidin gemessen. Im Versuchsaufbau wurden mehrere Konzentrationen getestet und bei jenen angeführten Konzentrationen kam es noch nicht zu einer vollständigen Blockade der Peristaltik. Die Colon-Segmente schienen auf Konzentrationsänderungen besonders empfindlich zu reagieren. Aus diesem Grund wurden die angeführten Konzentrationen verwendet, um einen stabilen Versuchsablauf zu garantieren.

## 7.4 Datenanalyse

Jedes Darmsegment wurde als seine eigene Kontrolle verwendet. Als zu beobachtender Parameter der Dünndarmversuche wurde eine Veränderung des Thresholds zur Auslösung einer Kontraktion festgelegt. Ziel war es, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese zu bestätigen. Diese bestand aus einem signifikanten Unterschied zwischen der Clonidin- und der Dexmedetomidin-Gruppe. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als signifikant betrachtet. Als statistisches Mittel wurde eine einfaktorielle ANOVA für Messwiederholungen angewandt. Dabei stellte der Threshold, der an den verschiedenen Darmsegmenten (Gruppen) gemessen wurde, die abhängige Variable dar. Die Konzentrationen von Clonidin und Dexmedetomidin stellten die unabhängigen Variablen bzw. Innersubjektfaktoren dar. Clonidin und Dexmedetomidin dienten als Zwischensubjektfaktoren mit  $N = 11$  in der Clonidin-Gruppe und  $N = 7$  in der Dexmedetomidin-Gruppe.

Bei den Versuchen mit den Dickdarmsegmenten wurde für jedes Segment und jede Konzentration die Reduktion der Holzstückgeschwindigkeit im Vergleich zur Base bestimmt. Der zu beobachtende Parameter war eine Reduktion der Transitgeschwindigkeit im Vergleich zur Base und der Vergleich von Clonidin zu Dexmedetomidin. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als signifikant betrachtet. Wiederum wurde eine ANOVA zur statistischen Berechnung angewandt. Die Transitgeschwindigkeit der Base und die der Substanz stellten die abhängige Variable der Innersubjektfaktoren dar. Zwischensubjektfaktoren waren die Clonidin-Gruppe ( $N = 10$ ) und die Dexmedetomidin-Gruppe ( $N = 8$ ).

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS statistics 27 für Windows verwendet.

## 8 Ergebnisse

### 8.1 Dünndarm

Die kontinuierliche Infusion mit Tyrode-Lösung rief peristaltische Kontraktionen der Darmsegmente hervor, die in der Beobachtungsphase konstant blieben. Der Threshold, welcher in einer Entleerung des Darmsegments resultierte, schwankte zwischen 31 und 97 Pa. Die Zugabe vom Vehikel veränderte den Threshold nicht signifikant.

Tabelle 1 Mittelwerte Ileum in Pa

	Base	Vehikel	1nm	3nm	10nm	30nm	100nm	300nm
Clonidin	62,36	62,36	66,82	77,18	98,09	164,00	186,64	199,64
Dexmedetomidin	63,57	65,00	125,00	240,00	379,71	400,00	400,00	400,00

Die Zugabe von Clonidin ins Organbad bewirkte einen inhibitorischen Effekt auf die Peristaltik im Sinne einer Erhöhung des Thresholds. Dieser stieg konzentrationsabhängig an. Dexmedetomidin zeigte ebenso einen hemmenden Effekt, aber potenter als Clonidin. Mit steigender Konzentration war eine Erhöhung des Thresholds zu beobachten, wobei ab einer Konzentration von 30nm eine vollständige Hemmung der Peristaltik aller 7 Ileumsegmente bei einem intraluminalen Drucks von 400 Pa auftrat. Bei 10 nm waren bereits 6 der 7 Darmstücke paralytisch. Es konnte gezeigt werden, dass der Threshold direkt proportional von der Konzentration der Alpha2-Agonisten abhängig ist (Test der Innersubjektkontraste,  $p \leq 0,001$ ). 85 % der Veränderungen im Threshold waren von Veränderungen der Konzentration abhängig. Das Ausmaß der Threshold-Änderung war von der Art des Medikaments abhängig und es gab einen signifikanten Unterschied der Medikamente in gleichen Dosierungen ( $p \leq 0,001$ ).

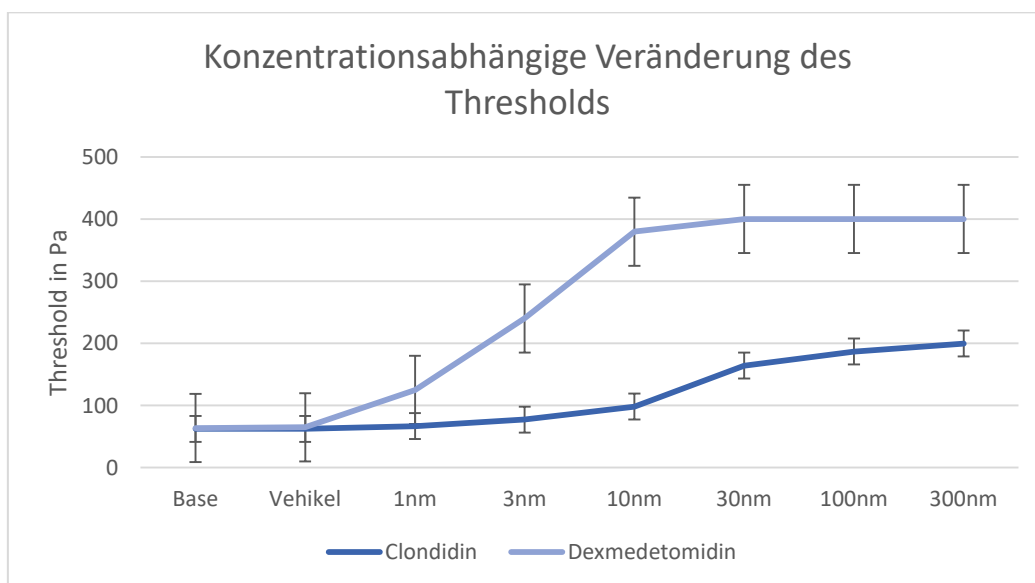


Abbildung 4 Zusammenhang von Konzentration und Threshold, Kurve den Mittelwerten entsprechend  $\pm$  Standardfehler

Im Diagramm ist eine klare konzentrationsabhängige Steigerung des Thresholds erkennbar, wobei Dexmedetomidin im Vergleich zu Clonidin stärkere antipropulsive Effekte aufweist.

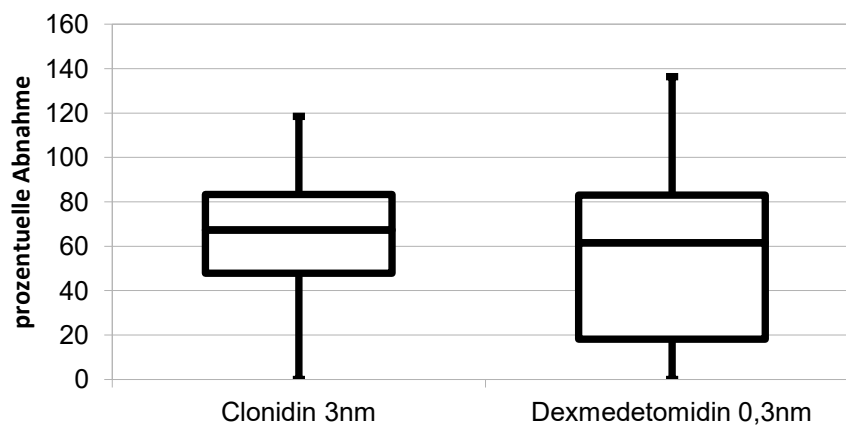
## 8.2 Dickdarm

Das Holzpellet wurde im Dickdarm durch konzentrische Kontraktionen im Sinne der Peristaltik vom oralen zum aboralen Ende transportiert. Die errechnete Transitgeschwindigkeit zeigte eine statistisch signifikante ( $p < 0,001$ ) Abnahme nach Zugabe der Substanzen.

*Tabelle 2 Mittelwerte der Colon-Versuche in Prozent*

Substanz	Base	Runs
3 nm Clonidin	100,00	64,39
0,3 nm Dexmedetomidin	100,00	55,18

Dabei zeigte sich zwischen der Clonidin- und der Dexmedetomidin-Gruppe kein statistisch signifikanter ( $p > 0,871$ ) Unterschied in der Geschwindigkeitsreduktion.



*Abbildung 5 Boxplot für die prozentuelle Änderung der Geschwindigkeit im Vergleich zur Base*

Durch die unterschiedlichen Konzentrationen der beiden Substanzen ist erkennbar, dass Dexmedetomidin – obwohl es um ein Zehntel niedriger dosiert war – eine vergleichbare Wirkung zu Clonidin zeigte. Dies lässt eine stärkere Wirkung von Dexmedetomidin im Vergleich zu Clonidin vermuten, jedoch wurden keine Dosis-Wirkung-Experimente am Colon durchgeführt, die diese Vermutung bestätigen könnten.

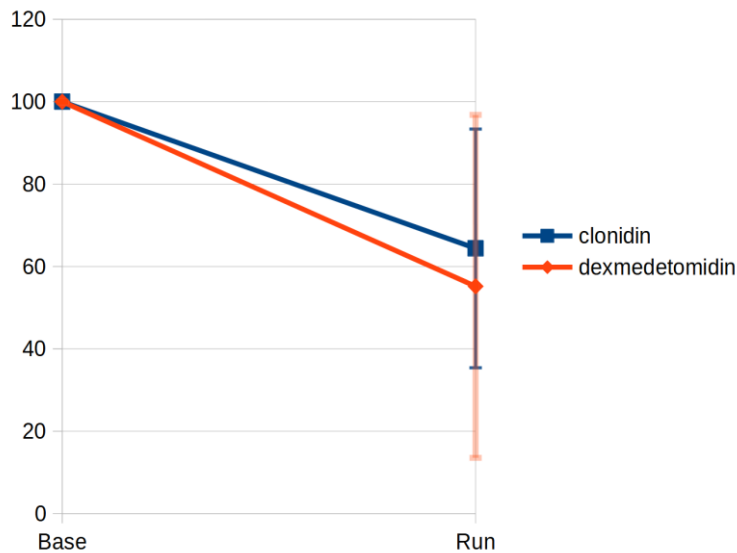


Abbildung 6 Mittlere prozentuelle Abnahme der Transitgeschwindigkeit  $\pm$  Standardabweichung

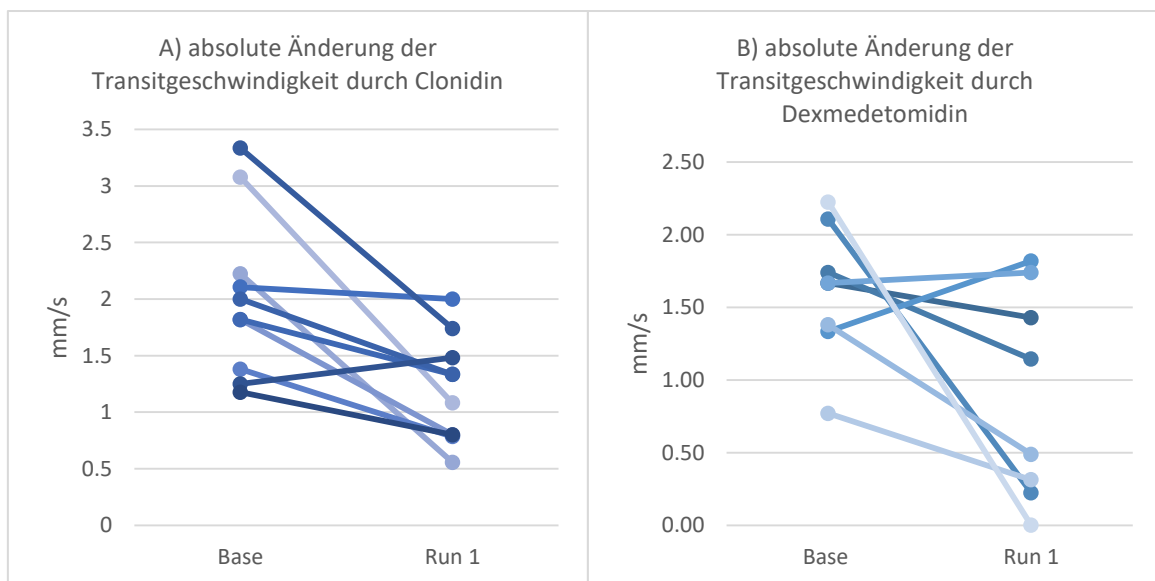


Abbildung 7A) Änderung der Transitgeschwindigkeit von der Base zum Run 1 unter 3 nm Clonidin, 7B) Änderung der Transitgeschwindigkeit von der Base zum Run 1 unter 0,3 nm Dexmedetomidin

## 9 Diskussion

### 9.1 Versuche

Bezüglich der statistischen Auswertung der Dünndarmversuche ist zu sagen, dass die Deckelung (Ende der Druckaufzeichnung bei 400 Pa) den Zusammenhang von Threshold und Konzentration beeinflusst. Es kommt zu einem verzerrten linearen Zusammenhang. Im Diagramm der Abbildung 4 ist dies als Sättigungseffekt bei höheren Konzentrationen erkennbar. Das Ende der Druckaufzeichnung bei 400 Pa ist Teil des Versuchsaufbaus nach Holzer und Maggi. Dieses Setting ist schon mehrfach erprobt und angewandt worden. (30)(31)(32)

### 9.2 Vergleiche mit vorhandener Literatur

Bezüglich der Rezeptorlokalisierung kann gesagt werden, dass Seiler et al. in Versuchen an isolierten Dünndarmsegmenten von Ratten versucht haben, die adrenergen Mechanismen in der glatten längsgestreiften Muskulatur genauer zu entschlüsseln. Dabei haben sie festgestellt, dass Alpha2- Beta1-Rezeptoren keine Rolle in der GIT-Kontraktilität von Ratten haben – weder direkt noch indirekt durch das enterische Nervensystem. Alpha1-Adrenorezeptor-Mechanismen konnten jedoch sowohl im enterischen Nervensystem als auch direkt an der glatten Muskelzelle nachgewiesen werden. Die Autoren machen auch im menschlichen GIT v.a. Alpha1-Adrenorezeptor-Mechanismen für Auswirkungen auf die Kontraktilität verantwortlich. Sie erwähnen jedoch auch, dass sich die Rezeptorwirkungen in verschiedenen Säugetieren unterscheiden und beim Meerschweinchen Alpha1- und Alpha2-Adrenorezeptormechanismen im GIT vorkommen. Diese Erkenntnisse sollen sich auf die Wahl der Spezies für Tiermodelle auswirken. (10) In Bezug zu den Ergebnissen dieser Diplomarbeit sind die Resultate stimmig und lassen außerdem darauf schließen, dass adrenerge Rezeptormechanismen in Tierversuchen keine eindeutigen Rückschlüsse auf dieselben im menschlichen Körper zulassen.

Herbert et al. untersuchten Meerschweinchendünndärme in vitro auf Veränderungen der Peristaltik bei Gabe von Clonidin und Dexmedetomidin. Der Versuchsaufbau ist vergleichbar mit dem dieser Arbeit. Die Autoren stellten einen dosisabhängigen Anstieg des Thresholds durch Clonidin und Dexmedetomidin und damit eine Hemmung der Peristaltik fest. Dabei war die Hemmung durch Dexmedetomidin viel potenter als jene

durch Clonidin. Zur Untersuchung der Rezeptormechanismen wurden Antagonisten wie Yohimbin, Prazosin, Apamin, Naloxon, L-Nitro-Arginin-Methylester (L-NAME) und D-NAME zu Clonidin oder Dexmedetomidin hinzugefügt. So konnten Rückschlüsse auf die involvierten Rezeptoren geschlossen werden, welche Alpha2-Adrenorezeptoren und bei Clonidin zusätzlich wenig leitfähige Kalziumaktivierte Kaliumkanäle und endogene Prozesse mit Opioidbeteiligung miteinschlossen. Die Autoren diskutieren die antiperistaltische Wirkung von Alpha2-Agonisten in vivo über die Beeinflussung enterischer Neurone, welche die Muskelaktivität und Schleimabsonderung beeinflussen. Diese Beobachtung hat ihrer Meinung nach dazu geführt, Clonidin als Substanz gegen Diarrhoe in Betracht zu ziehen. In den Ergebnissen ihrer Studie hat sich eine 1000-fach höhere Potenz von Dexmedetomidin im Vergleich zu Clonidin herausgestellt. Herbert et al. erklären die hohe antiperistaltische Potenz von Dexmedetomidin durch unterschiedliche Mechanismen in Bezug auf die Hemmung der Peristaltik. Die Rezeptoraffinität kann demnach nicht allein für die höhere Wirkstärke verantwortlich sein, da die Affinität zum Alpha2-Adrenorezeptor für Dexmedetomidin nur dreimal stärker ist als für Clonidin. Ein kleinerer Diffusionsgradient für Dexmedetomidin an der Darmwand könnte eine in Betracht zu ziehende Rolle spielen. Weiters haben die Autoren durch die Versuche mit diversen Antagonisten Rückschlüsse über weitere involvierte Rezeptoren ziehen können. Während Dexmedetomidin als selektiver Alpha2-Agonist nur durch Yohimbin (Alpha2-Antagonist) in der Wirkung auf die Peristaltik abgeschwächt werden konnte, zeigte Clonidin zusätzlich noch andere Rezeptormechanismen. Dies lässt laut den Forschern den Rückschluss zu, dass Clonidin und Dexmedetomidin beide über Alpha2-Adrenorezeptorvermittelte Hemmung von exzitatorischen cholinergen Prozessen im enterischen Nervensystem die Peristaltik behindern. Prazosin als Alpha1-Antagonist zeigte bei beiden Alpha-Agonisten keine signifikante antagonistische Wirkung in Bezug auf die Peristaltik, was eine relevante Beteiligung von Alpha1-Adrenorezeptoren weitestgehend ausschließt. Bekannt ist, dass Clonidin überdies an andere Adrenorezeptoren und Imidazolin-Rezeptoren bindet. Eine Beteiligung bei der inhibitorischen Wirkung auf die Darmperistaltik konnte aber durch den Versuch mit Yohimbin ausgeschlossen werden. Yohimbin wirkt nicht als Antagonist am Imidazolin-Rezeptor. L-NAME und D-NAME als Hemmer der NO-Synthase zeigten bei beiden Substanzen keine antagonistische Wirkung, was gegen eine Beteiligung von nitrogenen Prozessen spricht. Die antiperistaltische Wirkung durch Clonidin konnte zusätzlich zu Yohimbin durch Naloxon (Opiatantagonist) und Apamin (blockiert kalziumabhängige Kaliumkanäle) abgeschwächt werden. Die

Autoren folgern, dass Clonidin im Vergleich zu Dexmedetomidin ein erweitertes Rezeptorspektrum aufweist und zusätzlich durch enterische Opioid-Neurone und Apaminsensitive Kaliumkanäle enterische Prozesse hemmt. Sie halten es für wahrscheinlich, dass Clonidin im Gegensatz zu Dexmedetomidin nicht nur am Alpha2-Adrenorezeptor wirkt, sondern über weitere Mechanismen der Alpha2-Adrenorezeptor-vermittelten Peristaltikhemmung gegensteuert. Durch die teils wieder aufgehobene Peristaltikhemmung könnte der ausgeprägte Potenzunterschied erklärt werden. Die verwendeten Konzentrationen der Substanzen, welche zu einer Hemmung der Peristaltik führten, werden auch im klinischen Bereich verwendet. Allerdings warnen die Forscher davor, in vitro Konzentrationen und deren Wirkungen im Tiermodell auf in vivo Konzentrationen im klinischen Alltag umzulegen. Ein Vorteil des Versuchsaufbaus ist die isolierte Betrachtung des enterischen Nervensystems ohne Beeinflussung durch die Wirkung der Alpha-Agonisten an versorgenden Blutgefäßen. Jedoch ist es dadurch nicht klar, welchen Effekt die zentrale Wirkung von Alpha-Agonisten auf die Darmperistaltik hätte. Die Autoren verweisen auf Versuche mit i.c.v. verabreichtem Clonidin bei Ratten, welches die stärkste peristaltikhemmende Wirkung aufwies. (30) Bei vergleichbarer Methodik und derselben Studienspezies bestätigt die Arbeit von Herbert und Kollegen sowie Kolleginnen die Ergebnisse dieser Arbeit und lässt zusätzlich Rückschlüsse über involvierte Rezeptoren und deren Rolle im Experiment zu.

Seiler und Kollegen sowie Kolleginnen beschäftigten sich mit der Rolle von Adrenorezeptoren im Ratten-Dünndarm in Bezug auf die Motilität. Dabei spannten sie Streifen längsgestreifter Muskulatur des Jejunums im Organbad auf und überprüften mittels Kraftwandler die Auswirkung verschiedener Adrenorezeptor-Agonisten auf die Spontankontraktilität. Noradrenalin (unspezifischer Adrenorezeptor-Agonist) führte in gut Dreiviertel der Versuche zu einer dosisabhängigen Blockade der Muskelaktivität. Ritodrin (Beta2-Agonist), Phenylephrin (Alpha1-Agonist) und ZD7714 (Beta3-Agonist) führten auch zu einer signifikanten Hemmung der Kontraktilität, jedoch nicht so stark wie Noradrenalin. Clonidin und Prenalterol (Beta1-Agonist) hatten in diesem Versuchsaufbau keinen Effekt auf die Kontraktilität. Diese Versuche wurden mit vorheriger Gabe des Nervengifts Tetrodotoxin (Natriumkanalblocker) wiederholt, um nervale Zusammenhänge aufzudecken. Dabei zeigte sich nur bei Ritodrin eine Abnahme der Kontraktilitätshemmung – hinweisend auf Beteiligung des enterischen Nervensystems in der Beta2-Adrenorezeptoraktivierung. Die Autoren fassen zusammen, dass im

Rattenmodell Alpha2- und Beta1-Adrenorezeptoren nicht zur Kontraktilität der längsgestreiften Muskulatur beitragen. Diese Behauptung gilt sowohl direkt an der glatten Muskelzelle als auch in Bezug auf das enterische Nervensystem. Aktivierung von Alpha1-Beta2- und Beta3-Rezeptoren führten zu einer Hemmung der Kontraktilität, wobei Beta2-Agonisten auch Angriffspunkte im enterischen Nervensystem zu haben scheinen. Seiler et al. betonen, dass die Adrenorezeptoren im GIT von Spezies zu Spezies und auch innerhalb des GIT variieren. (10) Dass Alpha2-Agonisten keine Rolle in der Kontraktilität der längsgestreiften Muskulatur des Dünndarms haben, steht im Kontrast zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Jedoch können die unterschiedlichen Effekte durch den anderen Versuchsaufbau und die andere Nagetierspezies begründet sein.

Asai und Kollegen sowie Kolleginnen hatten eine ähnliche Fragestellung – führten die Versuche jedoch bei Ratten und *in vivo* durch. Sie führten betäubten Ratten 10 Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 1,0 mm in den Magen ein. Gleichzeitig wurde den Ratten entweder Kochsalz oder Clonidin in verschiedenen Dosierungen *i.p.* verabreicht. Nach drei Stunden wurden die Ratten durch eine Überdosis Halothan getötet und die Anzahl der Kugeln, welche den Magen verlassen hatten, festgestellt. Weitere Gruppen von Ratten bekamen zusätzlich zur ED<sub>75</sub> von Clonidin entweder Yohimbin, Naloxon oder Kochsalz *i.p.* verabreicht. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte eine signifikante Hemmung der Magenmotilität bzw. der Magenentleerung durch Clonidin. Yohimbin konnte die Hemmung statistisch signifikant aufheben, Naloxon jedoch nicht. Die Autoren halten eine direkte Hemmung der Magenmotilität für die wahrscheinlichste Ursache der gehemmten Magenentleerung. (33) Die Ergebnisse sind stimmig mit jenen dieser Arbeit, jedoch muss berücksichtigt werden, dass eine andere Spezies verwendet wurde und der Versuchsaufbau ein anderer war. Wenn die Studienergebnisse mit weiteren Studien verglichen werden, ist weiters zu bedenken, dass sich die Magenentleerung bei flüssigen und festen Bestandteilen voneinander unterscheidet. (34)

In einer weiteren *in vivo* Studie an Ratten wurde u.a. Clonidin *s.c.* verabreicht und in zwei verschiedenen Tests die Auswirkungen auf die Magenentleerung überprüft. Die eine Gruppe bekam eine halbe Stunde nach der Clonidin-Gabe Phenolrot als Testmahlzeit. Die Tiere wurden nach 20 Minuten hingerichtet und die Menge des Phenolrots im Magen mittels Spektrometrie bestimmt. Die zweite Gruppe bekam eine halbe Stunde nachdem Clonidin *s.c.* injiziert wurde eine Testmahlzeit mit Acetaminophen. Blutproben wurden

sublingual gewonnen und auf die Acetaminophen-Plasma-Konzentrationen untersucht. Im Phenolrot-Test zeigte sich eine signifikant erhöhte Phenolrot-Konzentration im Magen, was für eine verzögerte Magenentleerung spricht. Im Acetaminophen-Test jedoch zeigten sich signifikant erhöhte Acetaminophen-Plasma-Konzentrationen – ein Hinweis auf eine beschleunigte Entleerung des Magens. Diese konträren Ergebnisse mit derselben Substanz bewegten die Forscher zu weiteren Tests, bei denen überprüft wurde, ob es Wechselwirkungen zwischen Acetaminophen und Clonidin geben könnte. Diese Annahme konnte verworfen werden, was die Forscher zu der Vermutung führte, dass die erhöhten Acetaminophen-Konzentrationen durch die erhöhte Flüssigkeitsabsorption im Dünndarm zustande kommen könnten. Dies ist eine bekannte Wirkung von Alpha2-Agonisten. (34) Obwohl die Studie die Magenentleerung bei Ratten untersucht, können die Ergebnisse mit jenen dieser Arbeit verglichen werden. Die verzögerte Magenentleerung kommt durch gehemmte Magenperistaltik zustande. In dieser Arbeit konnte eine signifikante Hemmung der Peristaltik im Dün- und Dickdarm unter Einfluss von Clonidin gezeigt werden, was sich mit den Resultaten von Goineau et al. deckt.

In einer weiteren Studie zur Magenentleerung und zur gastrointestinalen Transitzeit bei Ratten untersuchten Asai und Kollegen sowie Kolleginnen den interaktiven Effekt von Morphin und Dexmedetomidin. Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf den Alpha-Agonisten liegt, liegt der Fokus auf den Studienergebnissen für Dexmedetomidin. Die Substanz wurde i.p. injiziert und nach 30 Minuten bekamen die Ratten eine radioaktive Testmahlzeit. Nach einer weiteren Stunde wurde die Radioaktivität des GIT bestimmt und so Rückschlüsse auf Magenentleerung und Transitzeit gezogen. Es zeigte sich unter Dexmedetomidin eine signifikante Hemmung der Magenentleerung und eine Verlängerung der gastrointestinalen Transitzeit. (13) Trotz differierender Spezies als Studienobjekten und einem anderen Versuchsaufbau sind die Resultate für Dexmedetomidin übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Eine ähnliche Fragestellung hatten Puig et al. als sie die Interaktion zwischen Clonidin und Morphin bei Mäusen untersuchten. Im Vergleich zur Studie von Asai et al. wurde in diesem Experiment ein Kohlemahlzeit verabreicht und danach die Transitzeit im GIT bestimmt. In Bezug auf die Auswirkungen des Clonidins auf die Transitzeit kann gesagt werden, dass es – stimmig zu den Resultaten dieser Experimente – dosisabhängig die Transitzeit beeinflusste. (35)

Umezawa et al. hatten es als Ziel, die Dickdarmmotilität unter Clonidin-Einfluss genauer zu beobachten. Dafür führten sie in vivo und vitro Experimente an Ratten durch. Eine Gruppe der Tiere wurde anästhesiert und ein Ballon mit einem Transducer anal eingeführt. Den Ratten wurde Clonidin in unterschiedlichen Konzentrationen i.v. und i.c.v. verabreicht. 5 Minuten davor wurde Yohimbin, Prazosin oder Kochsalzlösung gegeben, um einen möglichen antagonistischen Effekt der Substanzen aufzuzeigen bzw. um involvierte Rezeptoren ausfindig zu machen. Clonidin i.v. und i.c.v. hemmten statistisch signifikant die Kolonmotilität. Bei i.v. verabreichtem Clonidin kam es zu keiner Veränderung der Motilität durch zuvor i.v. verabreichtes Yohimbin oder Prazosin. Wurde Clonidin i.c.v. gegeben, kam es durch Yohimbin i.c.v. – nicht aber durch Prazosin i.c.v. – zu einem signifikanten antagonistischen Effekt. Bei der anderen Gruppe der Tiere wurde der Dickdarm entnommen, gewaschen und in Segmente geschnitten in ein Organbad überführt. Clonidin oder Noradrenalin wurden ins Organbad hinzugegeben. Noradrenalin diente als Kontrolle und zeigte eine statistisch signifikante Hemmung der Kolonmotilität. Bei Clonidin trat dieser Effekt dagegen nicht auf. Die Ergebnisse dieser Studie lassen laut den Autoren vermuten, dass die Kolonmotilität bei Ratten durch präsynaptische Alpha2-Adrenorezeptor-Aktivierung gehemmt wird. Dass Clonidin am isolierten Ratten-Kolon keine signifikante Hemmung der Motilität zeigte, könnte ihnen zufolge an Einflüssen auf die Kolonmotilität von außerhalb des Kolons liegen. Zentrale Effekte oder Beeinflussung durch das Rückenmark könnten eine Rolle spielen. Der Umstand, dass die i.c.v.-Gabe von Clonidin zu einer Hemmung der Motilität im Kolon führte, lässt Umezawa und Kollegen sowie Kolleginnen vermuten, dass zentrale Alpha2-Adrenorezeptoren an den Prozessen beteiligt sind. (36) V.a. die Ergebnisse der in vitro Arbeit würde für ein unterschiedliches Rezeptorvorkommen im Darm verschiedener Spezies sprechen und würde die differierenden Ergebnisse im Vergleich zu dieser Arbeit erklären.

Papers, welche Studien mit Alpha-Agonisten in Bezug auf ihre Wirkung am GIT am Menschen behandeln, zeigen inhomogene Ergebnisse.

In einer Studie mit gesunden Freiwilligen kamen Iriola et al. zu dem Ergebnis, dass Dexmedetomidin bei 12 gesunden Männern die Darmmotilität hemmt. Die oro-zökale Transitzeit wurde mittels Wasserstoffatmetest und die Magenentleerungszeit durch

Paracetamol-Absorptionstest überprüft. In beiden Tests waren die Ergebnisse mit Dexmedetomidin signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe, die entweder Morphin oder Placebo erhielten. Die Autoren erwähnen, dass die Auswirkungen in Bezug auf die Magenentleerungszeit in verschiedenen Studien inhomogene Ergebnisse zeigen – in Bezug auf die Transitzeit allerdings gibt es eindeutige Studienergebnisse: Sowohl in Tierversuchen als auch beim Menschen verlängert sich die Transitzeit durch die Gabe von Dexmedetomidin oder Clonidin signifikant. Sie erwägen eine hohe Wahrscheinlichkeit einer dosisabhängigen Wirkung auf den GIT. Limitationen der Studien sind eine kleine, sehr junge (medianes Alter: 21 Jahre) und gesunde Studienpopulation und das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen Morphin und Placebo. Morphin war eigentlich als Positivkontrolle vorgesehen, allerdings fehlten in der Auswertung signifikante Ergebnisse, was die Studienautoren auf die langsame kontinuierliche Gabe zurückführen. (37) Obwohl die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der Methodik und der anderen Spezies nicht auf den Menschen anwendbar sind, kann doch vermutet werden, dass es Überschneidungen in den Mechanismen der Alpha-Adrenorezeptoren-Wirkung auf den GIT gibt.

Studien mit Clonidin an gesunden Freiwilligen zeigten dagegen, dass der Alpha2-Agonist die Magenentleerung im Vergleich zu Placebo signifikant beschleunigt. Die gastrale Volumenantwort, antrale Kontraktionswellen und Magenentleerung wurden mittels Magnetresonanztomographie an 9 gesunden Studienobjekten untersucht. Kwiatek et al. kamen zu dem Schluss, dass die im Vergleich zu anderen Studien zu dem Thema konträren Ergebnisse auf die Methodik zurückzuführen sind. Weiters muss erwähnt werden, dass die Untersuchung der Physiologie der Magenentleerung das primäre Forschungsziel war. (38) Die konträren Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Rolle der Alpha-Adrenorezeptoren im GIT noch unzureichend geklärt ist.

Im Vergleich zu Propofol konnten Memis et al. zeigen, dass bei kritisch kranken Erwachsenen die Restmengen im Magen größer sind als vor der Propofol-Infusion und nach der Dexmedetomidin-Infusion. Bezüglich der Magenentleerungszeit gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Restmengen nach Dexmedetomidin-Gabe waren zwar geringer als vor der Verabreichung, jedoch nicht in einem statistisch signifikanten Ausmaß. Mittel zum Maß der Magenentleerung war der Paracetamol-Absorptionstest. (2) In dieser Studie scheint Dexmedetomidin die Motilität zumindest im Hinblick auf die Magenentleerung nicht zu beeinflussen.

Chen et al. konnten dagegen in ihrer prospektiven randomisierten Doppel-Blind-Studie zeigen, dass die Gabe von Dexmedetomidin während laparoskopischen Resektionen von kolorektalen Krebs zu signifikanten Unterschieden in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Flatus und zum ersten Faeces führt. Die Zeit bis zur regulären Ernährung war ebenso signifikant kürzer. Die Wissenschaftler begründen ihre zu anderen Studien am Menschen konträren Ergebnisse mit den unterschiedlichen Studienobjekten. Sie nehmen an, dass bei gesunden Probanden physiologischer Weise eine Hemmung der Motilität durch Wirkung auf enterische Nervenzellen stattfindet. Währenddessen würden bei darmkranken Studienobjekten die positiven Auswirkungen überwiegen, da Dexmedetomidin sich positiv auf die Ischämie und die darauffolgende Reperfusion nach Ablassen des Pneumoperitoneums auswirken würde. Die kreislaufstabilisierende Wirkung soll laut den Autoren die Mikrozirkulation im GIT stabilisieren und Schädigungen des Darms durch die Operation und den damit zusammenhängenden Pathologien abschwächen. (39) Weitere Studien sind notwendig, jedoch könnte Dexmedetomidin unter gewissen Umständen bei Patienten und Patientinnen mit gewissen Pathologien positive Auswirkungen auf den GIT haben. Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit weiterer Studien und Erforschung von passenden Rezeptormodellen in tierischen Spezies.

In einem Review im Journal of Clinical Nursing wurde nach Mitteln gesucht, die gastrointestinale Motilität nach kolorektalen Operationen zu beschleunigen. Darin war eine Studie mit Clonidin enthalten. Dieses wurde mit dem Ziel der Opiateinsparung in Form einer PCEA verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass in der Clonidin-Gruppe die Zeit bis zum ersten Flatus signifikant kürzer war als in der Kontrollgruppe. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts zeigte in beiden Gruppen keinen Unterschied. (40) Auch wenn die Ergebnisse dieser in vitro Arbeit an Meerschweinchen nicht vermuten lassen, dass Alpha-Agonisten sich positiv auf die Darmmotilität auswirken, so zeigen die klinischen Studien, dass Studien an anderen Spezies keine eindeutigen Rückschlüsse auf die klinische Bedeutung zulassen.

Ein großer Vorteil des Versuchsaufbaus dieser Arbeit ist es, dass die Peristaltik der Darmsegmente ohne Beeinflussung durch die Blutversorgung beobachtet werden kann. Somit ist die Wirkung der Alpha2-Agonisten rein auf das enterische Nervensystem beschränkt und wird nicht durch Wirkung der Substanzen auf die Blutgefäße beeinflusst.

Die Aktivierung von Adrenorezeptoren in den Gefäßen würde die Durchblutung einschränken und somit die Organfunktion beeinflussen.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Substanzen in die Tyrode-Lösung zugegeben werden und somit erst von der Serosa nach innen diffundieren müssen, um an den Adrenorezeptoren des Plexus myentericus ihre Wirkung zu entfalten. Pharmakokinetik und molekulare Stabilität der Pharmaka spielen eine nicht vernachlässigbare Rolle.

Die fehlenden zentralen Effekte der Adrenorezeptoragonisten auf die GIT-Motilität, die bei in vivo Experimenten bzw. bei der Anwendung am Menschen eine erhebliche Rolle spielen, lassen es somit nicht zu, eindeutige Rückschlüsse auf die klinische Anwendung zu ziehen. (30)

In vielen vergleichbaren Studien an Nagern wird betont, dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die menschliche Physiologie und Pathologie umgelegt werden können. Dies trifft auch auf diese experimentelle Untersuchung zu. Rezeptorvorkommen, -verteilung und -wirkung müssen berücksichtigt werden und können auch innerhalb der Nagetiere differieren. (10) (30) Zusammenfassend muss gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser Arbeit den Wissenstand bzgl. der Auswirkungen von Alpha-Agonisten auf in vitro Experimente am Meerschweinchendarm erweitern, jedoch für Anwendungen am Menschen und insbesondere an Schwerstkranken weitere Studien notwendig sind.

Diese Arbeit ermöglicht einen Einblick in die perfekt abgestimmte Physiologie im Darm und lässt es zu, Rückschlüsse auf die Pathologien und damit folgenden Probleme in der Funktion des GIT eines bzw. einer Schwerstkranken zu ziehen. In der multimodalen Therapie dieser Patienten und Patientinnen sollte berücksichtigt werden, dass der Darm – auch wenn er nicht das primäre Problem darstellt – durch die schwere Krankheit selbst und durch die damit einhergehende Kompromittierung des Kreislaufes nicht seine physiologischen Abläufe erhalten kann, um die gewohnte Funktion zu gewährleisten. Weiters führt die Unmöglichkeit der enteralen Nahrungszufuhr zu Beeinträchtigungen der gastrointestinalen Abläufe durch das Fehlen von Nahrung im Lumen des GIT. Dieser Zustand wird vermutlich weiter verschlechtert, indem Nebenwirkungen von verabreichten Medikamenten die Darmmotilität beeinträchtigen. Diese Umstände können zu Komplikationen führen, weshalb es ein Ziel sein sollte, genaue Kenntnis über die

Physiologie und Pathologie des GIT zu haben, um diese von Beginn an zu vermeiden. Diese Arbeit lässt einen Einblick in die Komplexität dieser Thematik zu und soll zu weiteren Forschungen und Studien anregen.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, et al. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ DGEM Guideline “Clinical Nutrition in Critical Care Medicine” S2k-Guideline. 2018;341–408.
2. Memiş D, Dökmeci D, Karamanlioğlu 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):700–4.
3. Schörghuber M, Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;3(4):281–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30036-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30036-0)
4. Waldeyer A et al. *Anatomie des Menschen.* 2012.
5. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie.* Vol. 4. 2009.
6. Caspary WF, Stein J. *Darmkrankheiten.* Darmkrankheiten. 1999. 79–84 p.
7. Smith T et al. *Fundamentals of Anaesthesia.* Vol. 3. 2009.
8. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie.* 2018.
9. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie.* 2013.
10. Seiler R, Rickenbacher A, Shaw S, Balsiger BM. A- and B-Adrenergic Receptor Mechanisms in Spontaneous Contractile Activity of Rat Ileal Longitudinal Smooth Muscle. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(2):227–35.
11. Klinke R et al. *Physiologie.* Vol. 6. 2009.
12. Behrends J et al. *Duale Reihe Physiologie.* 2012.
13. Asai T, Mapleson WW, Power I. Interactive effect of morphine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* [Internet]. 1998;80(1):63–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/80.1.63>

14. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2013. 1216 p.
15. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2018.
16. Marino P, Prof. Dr. Geldner G. Das ICU - Buch: Praktische Intensivmedizin (Deutsche Version). Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2017.
17. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr [Internet]. 2019;38(1):48–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
18. Feng Y, McDunn JE, Teitelbaum DH. Decreased phospho-Akt signaling in a mouse model of total parenteral nutrition: A potential mechanism for the development of intestinal mucosal atrophy. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(6):17.
19. Feng Y, Tsai Y-H, Xiao W, Ralls MW, Stoeck A, Wilson CL, et al. Loss of ADAM17-Mediated Tumor Necrosis Factor Alpha Signaling in Intestinal Cells Attenuates Mucosal Atrophy in a Mouse Model of Parenteral Nutrition. Mol Cell Biol. 2015;35(21):3604–21.
20. Freeman JJ, Feng Y, Demehri FR, Dempsey PJ, Teitelbaum DH. TPN-associated intestinal epithelial cell atrophy is modulated by TLR4/EGF signaling pathways. FASEB J. 2015;29(7):2943–58.
21. Ikeda T, Hiromatsu K, Hotokezaka M, Chijiwa K. Up-Regulation of Intestinal Toll-Like Receptors and Cytokines Expressions Change After TPN Administration and a Lack of Enteral Feeding. J Surg Res. 2010;160(2):244–52.
22. Miyasaka EA, Feng Y, Poroyko V, Falkowski NR, Erb-Downward J, Gilliland MG, et al. Total Parenteral Nutrition–Associated Lamina Propria Inflammation in Mice Is Mediated by a MyD88-Dependent Mechanism. J Immunol. 2013;190(12):6607–15.
23. Sun X, Yang H, Nose K, Nose S, Haxhija EQ, Koga H, et al. Decline in intestinal mucosal IL-10 expression and decreased intestinal barrier function in a mouse

- model of total parenteral nutrition. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2007;294(1):83.
24. Chen Z, Wang S, Yu B, Li A. A comparison study between early enteral nutrition and parenteral nutrition in severe burn patients. *Burns*. 2007;33(6):708–12.
  25. Kang W-M, Yu J-C, Zhang Q, Ke M-Y, Qian J-M. Effects of enteral and parenteral nutrition on gastroenteric hormones and gastric motility after subtotal gastrectomy. *Chin Med Sci J*. 2008;23(2):113–6.
  26. Seimon R V., Feltrin KL, Meyer JH, Brennan IM, Wishart JM, Horowitz M, et al. Effects of varying combinations of intraduodenal lipid and carbohydrate on antropyloroduodenal motility, hormone release, and appetite in healthy males. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):26.
  27. Luttikhof J, Van Norren K, Rijna H, Buijs N, Ankersmit M, Heijboer AC, et al. Jejunal feeding is followed by a greater rise in plasma cholecystokinin, peptide YY, glucagon-like peptide 1, and glucagon-like peptide 2 concentrations compared with gastric feeding in vivo in humans: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):435–43.
  28. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;391(10116):133–43.
  29. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in Critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1673–84.
  30. 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(6):1491–9.
  31. Fruhwald S, Scheidl S, Toller W, Petnehazy T, Holzer P, Metzler H, et al. Low potential of dobutamine and dopexamine to block intestinal peristalsis as compared with other catecholamines. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2893–7.

32. Holzer P, Maggi CA. Synergistic role of muscarinic acetylcholine and tachykinin NK-2 receptors in intestinal peristalsis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1994;349(2):194–201.
33. Asai T, Vickers MD, Power I. Clonidine inhibits gastric motility in the rat. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14(3):316–9.
34. Goineau S, Guillaume P, Castagné V. Comparison of the effects of clonidine, loperamide and metoclopramide in two models of gastric emptying in the rat. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(1):86–94.
35. Puig MM, Pol O, Warner W. Interaction of morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. Vol. 85, *Anesthesiology.* 1996. p. 1403–12.
36. Umezawa T, Guo S, Jiao Y, Hisamitsu T. Effect of clonidine on colonic motility in rats. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2003;107(1):32–6.
37. Iiro T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth* [Internet]. 2011;106(4):522–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer004>
38. Kwiatek MA, Fox MR, Steingoetter A, Menne D, Pal A, Fruehauf H, et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: An MRI study. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(9).
39. Chen C, Huang P, Lai L, Luo C, Ge M, Hei Z, et al. Dexmedetomidine improves gastrointestinal motility after laparoscopic resection of colorectal cancer: A randomized clinical trial. *Med (United States).* 2016;95(29).
40. Wallström Å, Frisman GH. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: A systematic review. *J Clin Nurs.* 2014;23(1–2):24–44.