

Postoperative Darmatonie

Stufenschema vs. Bedarfsmedikation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Daniel Krida

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Stefan Wirz
2. Gutachter: Professor Dr. med. Jacob Nattermann

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.09.2024

Aus dem Cura Krankenhaus Bad Honnef - Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin

Chefarzt: PD Dr. med. Stefan Wirz

Für meine Marlene, Emmie und Heidi

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Definition der postoperativen Darmatonie und des POI	11
1.2 Pathophysiologie der postoperativen gastrointestinalen Dysmotilität.....	12
1.3 Risikofaktoren für eine postoperative gastrointestinale Dysfunktion	15
1.4 Verlauf der postoperativen Darmatonie	16
1.5 Therapie und Prophylaxe der postoperativen Darmatonie	16
1.5.1 Prokinetika	16
1.5.1.1 Dopaminrezeptor-Antagonisten	16
1.5.1.1.1 Domperidon	17
1.5.1.1.2 Metoclopramid (MCP®)	17
1.5.1.2 Motilinrezeptoragonist.....	17
1.5.1.3 Cholinesteraseinhibitoren.....	18
1.5.2 Opiodantagonisten.....	18
1.5.2.1 Naloxon in Retardform	19
1.5.2.2 Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA).....	19
1.5.2.3 Methylnaltrexon (Relistor®)	19
1.5.2.4 Naloxegol	19
1.5.3 Laxantien	19
1.5.3.1 Füll- und Quellmittel	20
1.5.3.2 Antiresorptiv und hydragog wirkende Substanzen:	20
1.5.3.2.1 Anthrachinone.....	20
1.5.3.2.2 Diphenolische Laxantien	20
1.5.3.2.2.1 Bisacodyl (Dulcolax®).....	21
1.5.3.2.2.2 Natriumpicosulfat (Laxoberal®)	21
1.5.4 Osmotisch wirksame Laxantien	21
1.5.4.1 Zuckerderivate	21
1.5.4.1.1 Lactulose.....	22
1.5.4.1.2 Sorbit.....	22
1.5.4.2 Salinische Laxantien	22

1.5.4.3	Polyethylenglycol: (Macrogol® 3350)	22
1.5.4.4	Gleitmittel	22
1.6	Einfluss einer Epiduralanästhesie auf die postoperative Darmmotilität	23
1.7	ERAS-Protokoll und minimalinvasive Operationstechniken	23
1.8	Das Stufenschema zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Darmatonie	24
1.9	Ziel der Untersuchung: Stufenschema vs. Einzelentscheidung	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Studiendesign	26
2.2	Beobachtungszeitraum	26
2.3	Patientenauswahl.....	26
2.3.1	Einschlusskriterien	27
2.3.2	Ausschlusskriterien	27
2.4	Patientenparameter	27
2.4.1	Demographie	27
2.4.2	Operations- und Anästhesieverfahren	27
2.4.3	Postoperative Schmerztherapie	27
2.4.4	Abführmaßnahmen und postoperativer Abführzeitpunkt	27
2.4.5	Verweildauer ICU und Krankenhausverweildauer	28
2.5	Datenverarbeitung und statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Demographik.....	30
3.1.1	Geschlechterverteilung in Gruppe A und B	30
3.1.2	Alter der Patienten in Gruppe A und B	30
3.1.3	Beschreibung der Körpergröße, Körpergewicht und BMI in Gruppe A und B.....	31
3.1.4	Vorerkrankungen in Gruppe A und B	32
3.1.4.1	Vorerkrankungen Gruppe A	32
3.1.4.2	Vorerkrankungen Gruppe B	32
3.1.5	Vormedikation Gruppe A und B	33
3.1.5.1	Vormedikation Gruppe A.....	33
3.1.5.2	Vormedikation Gruppe B.....	33
3.1.6	ASA-Klassifikation Gruppe A und B	34

3.2	Operationsindikationsdiagnosen	34
3.2.1	Operationsindikationsdiagnosen Gruppe A.....	34
3.2.2	Operationsindikationsdiagnosen Gruppe B.....	35
3.3	Operationsverfahren in Gruppe A und B	35
3.4	Anästhesieverfahren in Gruppe A und B.....	36
3.5	Postoperative Schmerztherapie in den Gruppen A und B.....	37
3.5.1	Postoperative Schmerztherapie mittels Periduralkatheter in Gruppe und B.....	37
3.5.2	Epidural-verwendete Lokalanästhetika in Gruppe A und B	38
3.5.3	Opioidtherapie in Gruppe A und B	38
3.5.4	Anwendung peripheren Analgetika in Gruppe A und B.....	39
3.6	Verwendete Laxativa in Gruppe A und B	39
3.6.1	Eskalationsstufen des Stufenschemas in Gruppe B	40
3.7	Postoperativer Abführzeitpunkt Gruppe A und B	41
3.7.1	Regressions-Modell: postoperativer Abführzeitpunkt.....	41
3.7.2	Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme mittels Histogramm und P-P-Plot:	42
3.8	Verweildauer ICU Gruppe A und B in Tagen	43
3.8.1	Regressions-Model: VW ICU	44
3.8.2	Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme mittels Histogramm und P-P-Plot	45
3.9	Krankenhausverweildauer Gruppe A und B in Tagen	46
3.9.1	Regressions-Modell: VD Klinik.....	47
3.9.2	Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme mittels Histogramm und P-P-Plot	48
4	Diskussion	50
4.1	Aktuelle Prophylaxe-und Therapie-Strategien.....	50
4.2	Ausblicke auf zukünftige Therapie-Optionen.....	60
4.3	Schlussfolgerungen	61
4.4	Limitationen der Studie	65

5	Zusammenfassung	66
6	Abbildungsverzeichnis.....	67
7	Tabellenverzeichnis	68
8	Literaturverzeichnis	70
9	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CAIP	Cholinerger entzündungshemmender Weg
CGRP	Calcitonin-gen related peptid
CRF	Corticotropin-Releasing-Factor (CRF)
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease
DAMP	Damage-Associated Molecular Plattern
EEN	Early enteral nutrition
EGC	Enteric glial cells
EPA	Epidural anaesthesia
ENS	Enteric nervous system
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GI	gastrointestinal
GRV	Magenrestvolumen
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HT Rezeptoren	Serotonin-Rezeptoren
ICC	Cajal-Zellen
ICU	Intensive care unit
IL	Interleukin

LEA	Lumbar epidural anaesthesia
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAO	Monoaminooxidase
MCP®	Metoclopramid
MS	Magensonde
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerische Rating-Skala
OIC	Opioid-induced constipation
p.o.	per os
PAMORA	Peripherally-Acting Mu-Opioid-Receptor-Antagonists
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDK	Periduralkatheter
PONV	Postoperative nausea and vomiting
POI	Postoperativer Ileus
PPOI	prolonged postoperative ileus
SCFA	Short chain fatty acids
TEA	Thoracic epidural anaesthesia
TJP	Tight-Junction-Protein
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VD	Verweildauer
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide

1 Einleitung

1.1 Definition der postoperativen Darmatonie und des POI

Zielführend nach abdominalen Eingriffen ist eine rasche Rekonvaleszenz der gastrointestinalen Funktion und eine Vermeidung von potentiellen Komplikationen wie einer postoperativen Darmatonie mit der Gefahr eines postoperativen Ileus, sowie Anastomoseninsuffizienzen und daraus resultierenden infektiologischen Folgen. Der postoperative Ileus ist mit einer Inzidenz von 10–27 % eine bedeutende Komplikation (Nils.P. et al., 2021) und die Hauptursache für eine verzögerte postoperative Genesung nach kolorektalen Eingriffen (Wolthuis et al., 2016). Die postoperative Darmatonie mit dem Vollbild eines POI verursacht eine erhöhte Morbidität, eine längere Krankenhausverweildauer und dadurch bedingte milliardenhohe Gesundheitskosten (Mazzotta E. et al., 2020), einschließlich einer Verdoppelung der Kosten für Medikamente, medizinisches Personal und Diagnostik (Mao et al., 2019). Dieses Krankheitsbild bedeutet eine eventuell langwierige hohe physische und psychische Belastung für den Patienten. Die Lebensqualität bei Patienten nach einem postoperativen Ileus verringert sich deutlich und nach drei Monaten sind die durchschnittlichen gesellschaftlichen Kosten pro Patient mit POI um 38 – 47 % höher als bei Patienten ohne POI (Peters et al., 2020). Die postoperative gastrointestinale Dysfunktion ist somit eine bedeutsame iatrogene, medizinische Komplikation mit derzeit begrenzten therapeutischen Strategien sowie einer hohen Belastung für das Gesundheitssystem (Mazzotta E. et al., 2020). Sie bleibt ein bedeutendes Thema für Patienten, Ärzte und die Gesellschaft (Nils et al., 2021). Um eine detaillierte Übersicht zu ermöglichen werden im Folgenden Definitionsansätze der postoperativen Darmatonie dargestellt. Nach einem chirurgischen Eingriff mit abdominalem Zugang und Manipulation am Darm kommt es zu einer Paralyse im gastrointestinalen Trakt. Diese als POI bezeichnete intestinale Dysfunktion ist bis zu einem gewissen Grad eine obligatorische und selbstlimitierende Reaktion (Sommer et al., 2021). Sie beschreibt eine iatrogene Störung, die durch eine vorübergehende Hemmung der gastrointestinalen Motilität gekennzeichnet ist (Stakenborg et al., 2017) und ist bezogen auf die Zeit zwischen der Operation und der Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion und der ausreichenden oralen Nahrungsaufnahme (Harnsberger et al., 2019). Typische Symptome der postoperativen Darmatonie bzw. postoperativen gastrointestinalen

Dysfunktion sind Erbrechen, Meteorismus, Obstipation, Dehnung des Abdomens und Schmerzen (Mazzotta E. et al., 2020).

Die Definitionen des Ileus sind in der Literatur allerdings sehr unterschiedlich (Connor et al., 2021), insbesondere die Definition eines verlängerten Ileus nach kolorektalen Eingriffen ist sehr divergent (Wolthuis et al., 2016). In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus Neuseeland wird der POI in obligatorisch, verlängert, primär und sekundärer eingeteilt und die folgende Terminologie empfohlen (Wells et al., 2021).

Der POI ist der Zeitraum von einer postoperativen gastrointestinalen Dysmotilität bis zur Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion. Der obligatorische POI beschreibt die Motilitätsstörung, die bei allen Patienten auftritt, die sich einer Operation unterziehen und dessen Dauer weitgehend von dem durchgeführten Verfahren, dem chirurgischen Zugang und anderen Faktoren abhängt. Der verlängerte POI ist ein anhaltender Ileus, über den Zeitraum des obligatorischen POI hinaus, der mit schwereren Symptomen einhergeht. Der primäre POI resultiert nur aus dem physiologischen Insult der Operation selbst, ohne andere postoperative Komplikationen, wobei der sekundäre POI als Folge einer dieser Komplikationen auftritt (Wells et. al, 2021).

1.2 Pathophysiologie der postoperativen gastrointestinalen Dysmotilität

Ursächlich für die Pathogenese sind das chirurgische Trauma, die Manipulation des Darms, Neuroinflammation, reaktive enterische Glia, Markophagen, Mastzellen, Monozyten, neutrophile Granulozyten und die interstitiellen Cajal-Zellen (Mazzotta E. et al., 2020). Die Regelung der Motilität des gastrointestinalen Trakts erfolgt über enterische Nervenzellen und die interstitiellen Cajal-Zellen (ICC). Die Peristaltik und Sekretion des Darms wird durch das enterische Nervensystem über parasympathische und sympathische Bahnen vermittelt (Furness, 2012). Als excitatorischer Neurotransmitter wirkt das Acetylcholin, das über die Aktivierung muskarinerger Rezeptoren motilitätsstimulierend wirkt. Nicht - adrenerg, nicht - cholinerg - vermittelt (NANC) ist die inhibitorische Neurotransmission. Hier wirken als inhibitorische Neurotransmitter NO, AT und VIP (Furness, 2012). Die Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltrakts sind die Cajal-Zellen, sie sorgen in ihrer Funktion als Schrittmacherzellen für die Rhythmik der Darmmotilität (Huizinga et al., 2013).

Die hoch komplexen immunomodulatorischen Mechanismen der Entstehung einer postoperativen gastrointestinalen Dysmotilität sind in ihren Effekten und Zusammenhängen nicht vollständig verstanden (Sommer et al., 2021). Die postoperative Motilitätsstörung ist auf eine neuronale Dysregulation durch eine Entzündung der Muscularis externa zurückzuführen (Wehner, et al, 2007). Die enterischen Gliazellen im Darm (EGC) sind eine Zellpopulation im enterischen Nervensystem (Furness, 2012). Sie beeinflussen die Motilität und halten die Darmhomöostase aufrecht. Enterische Gliazellen stehen im funktionellen Austausch mit Zellpopulationen der Darmwand, einschließlich der Muscularis-Makrophagen (Mazotta et. al, 2020).

Bei Schäden im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs kommt es zu einer Verwandlung in einen Glia-Phänotyp, der als enterische Gliose bezeichnet wird. Die Schäden führen zu einer Aktivierung der ansässigen Makrophagen mit unmittelbar folgender Leukozyten-Infiltration in die Darmschleimhaut (Sommer et al., 2021). Dies führt zu der Ausbildung des Inflammasoms AIM2, das eine Interleukin IL-1 β Ausschüttung steuert. Gleichzeitig kommt es zu einer Freisetzung von IL-1 α . IL-1 α und IL-1 β aktivieren durch einen IL-1-Rezeptor-Typ 1 (IL1R1) die enterischen Glia (Sommer et al., 2021). Die IL-1 - Stimulation setzt bei den EGCs Entzündungsmediatoren wie Zytokine, NO und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) frei, die ebenfalls die Kontraktilität und Motilität des Darms reduzieren. Das chirurgische Trauma induziert während eines Eingriffs zusätzlich eine ATP-Freisetzung (Schneider et al., 2021) und führt zu einer erhöhten extrazellulären ATP-Konzentration. Das ATP wirkt als Damage-associated molecular pattern (DAMP) (Yoo et Mazmanian, 2017). Es kommt bei einer über den Purinrezeptor P2XR2 vermittelten Kaskade zu einer ATP-induzierten Aktivierung der enterischen Glia und zur Ausbildung der Darmgliose. Diese enterische Neuroinflammation trägt zur postoperativen gastrointestinalen Dysfunktion, Darmatonie und einem postoperativen Ileus bei (Sommer et al., 2021). Die chirurgische Manipulation des Darms führt darüber hinaus zu der Stimulation der supra-spinalen Bahn zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA). Über die sensorischen-afferenten Neuronen der Signalkaskade werden daraufhin die Stress-Neuropeptide Substanz P, Calcitonin-gen related peptid (CGRP) und Corticotropin-Releasing-Factor (CRF) im zentralen Nervensystem freigesetzt (Lee YL et al., 2018). Der CRF fungiert als Schlüsselmolekül bei der Neuroinflammation und führt zu der Synthese von zentraler proinflammatorischer Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 und TNF α . Die Expression des

zentralen CRF erfolgt hauptsächlich im paraventriculären Kern des Hypothalamus (Jiang Z. et al., 2019). Sie führt zur Sezernierung von Katecholaminen. Dadurch wird die Aktivität des autonomen Nervensystems reduziert und es kommt zu einer Verminderung der vagal efferenten Magenaktivität und der gastrointestinalen Motilität. Zusätzlich aktiviert die Sezernierung von CRF über den hypophysären CRF1-Rezeptor die HPA Achse, der zur Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) führt (Ait-Belgnaou et al., 2012). Die Erhöhung des ACTH und die Hemmung der GI-Motilität stehen im direkten Zusammenhang (Jo SY et al., 2018). Zusätzlich kommt es zu einer ACTH-induzierten Ausschüttung von Cortisol durch die Nebennieren. Das Cortisol ist höchstwahrscheinlich beteiligt an einer Dysbiose und einer erhöhten Darmpermeabilität (Nozu T., 2022). Die Dysbiose verringert ihrerseits bakterielle Stoffwechselprodukte, wie kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), die bei der Metabolisierung von Ballaststoffen durch Darmbakterien entstehen. Dadurch kommt es zu einer Störung der Darmbarriere (Nozu T et al., 2019). Somit induziert stressbedingtes Cortisol nicht nur eine Veränderung der Darmmikrobiota sondern verschlechtert auch die Unversehrtheit der Darmbarriere über eine gestörte Regulation der Expression von Tight-Junction-Protein (TJPs) über Corticoidrezeptoren (Rodino-Janero BK et al., 2015). Dies führt zu bakteriellen Translokationen, welche zur Aktivierung des lokalen Immunsystems führen und damit zu einer Erhöhung von Zytokinen.

Eine weitere Verstärkung der Motilitätsstörung bewirken freigesetzte neurohumorale Peptide wie Stickstoffmonoxid und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) als NANC-vermittelte motilitätshemmende Neurotransmitter (Kalff et al., 2000). Zusätzlich induziert der chirurgische Eingriff hemmende neurale Reflexe durch splanchnische Afferenzen, die eine Erhöhung der Sympathikus-Aktivität bewirken und die Darmmotilität reduzieren (Boeckxstaens et al., 2009). Außerdem verursacht eine Schmerztherapie mittels Opiode eine μ -Rezeptor-vermittelte Abnahme der Motilität (Holte et. Kehlet, 2000).

Die Rolle von Mastzellen bei der Entwicklung einer postoperativen gastrointestinalen Dysmotilität ist aktuell noch nicht vollständig geklärt. Während gezeigt wurde, dass bei Mäusen die Mastzellen keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines POI spielen (Gomez-Pinilla et al, 2014), konnte bewiesen werden, dass die kolorektale Chirurgie beim Menschen eine Protease-Freisetzung aus peritonealen Mastzellen verursacht (Berdun et

al, 2015). Durch die intestinale Manipulation kommt es zu einer Degranulation von Mastzellen. Dies führt zu einem Anstieg der Mastzellproteasen, die die inflammatorischen Vorgänge unterstützen und die gastrointestinale Motilität beeinträchtigen (Peters et al., 2015).

1.3 Risikofaktoren für eine postoperative gastrointestinale Dysfunktion

Risikofaktoren für eine gestörte Darmtätigkeit nach einer abdominalen Operation sind ein fortgeschrittenes Alter, die Umstellung eines laparoskopischen auf einen offenen Zugang und eine postoperative intraabdominelle Infektion des Operationsbereichs (Hain et al., 2018). Ein primär offener kolorektaler Eingriff und das Rauchen wurden ebenfalls als Risikofaktoren aufgeführt (Kotaro et al., 2018). Eine Operationsdauer von über drei Stunden, eine ASA-Klassifikation ab ASA 3 und eine postoperative Transfusionsindikation, wurden gleichermaßen als Risikofaktoren beschrieben (Vather et al., 2013 und 2014). Ebenso eine vermehrte Gabe kristalloider Infusionen und eine verzögerte postoperative Erstmobilisation (Harnsberger et al., 2019). Ein männliches Geschlecht gilt ebenfalls als Risikofaktor. Es wird angenommen, dass aufgrund einer höheren viszeralen Adipositas oder einem engen männlichen Becken eine längere Operationsdauer und eine größere Manipulation am Darm ursächlich sind (Lee et. al., 2020).

Darüber hinaus ist die Verwendung von Opioiden in der postoperativen Phase (Rybakov et. al, 2017) ein nachgewiesener Risikofaktor für einen postoperativen Ileus. Allgemeine Risikofaktoren für eine Dysfunktion der gastrointestinalen Motilität sind dem Patienten zuordenbare Faktoren wie Immobilität, Adipositas, Multimorbidität und eine defizitäre Flüssigkeitsaufnahme. Ein weiteres entscheidendes Kriterium für das Risiko einer Darmatonie ist die obstipierende Nebenwirkung bestimmter Medikamente in der Vormedikation der Patienten. Hierzu gehören u. a. Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Antiemetika, Protonenpumpeninhibitoren, Anticholinergika, Diuretika, Antiparkinsonmedikamente, MAO-Hemmer, aluminiumhaltige Antacida, Antibiotika, Calciumantagonisten, Sympathomimetika, Opiate und der chronische Gebrauch von Laxantien. (S2k-Leitlinie Chronische Obstipation, 2013, z.Z. in Überarbeitung). Erkrankungen des Zentralnervensystems wie u. a. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Morbus Recklinghausen, Tabes dorsalis, autonome Neuropathie, Polyneuritis Guillain-Barré, trau-

matische Läsionen des Rückenmarks, Läsionen vegetativer Nervengeflechte, Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus, Kollagenosen systemische Sklerodermie und Amyloidose, erhöhen das Risiko einer Obstipation (S2k-Leitlinie Chronische Obstipation, 2013, z.Z. in Überarbeitung).

1.4 Verlauf der postoperativen Darmatonie

Der Zeitraum bis zum postoperativen Wiedereinsetzen der physiologischen Motilität ist in den verschiedenen Anteilen des gastrointestinalen Trakts unterschiedlich (Brunn H. et al., 2009). Bei den meisten Patienten erholt sich die Motilität innerhalb von zwei bis drei Tagen ohne eine notwendige Therapie. Es handelt sich primär, bis zu einem gewissen Grad, um eine normale, selbstbegrenzende Reaktion des Darms auf die Operation. In manchen Fällen kommt es zu einer anhaltenden Darmatonie, die zu Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus und einer Verzögerung der Nahrungsaufnahme führt (Sommer et al., 2021). Kommt es innerhalb von 3–7 Tage nicht zu einer Wiederkehr der Motilität handelt es sich um einen prolongierten POI (Kim et. al., 2021).

1.5 Therapie und Prophylaxe der postoperativen Darmatonie

Im Folgenden werden verschiedene Therapie- bzw. Prophylaxe-Prinzipien zur Vermeidung einer postoperativen Darmatonie aufgeführt und vorgestellt.

1.5.1 Prokinetika

Prokinetika erhöhen die Peristaltik, indem sie durch Stimulation der glatten Muskultur zu einem koordinierten Transport über die Magen-Darm-Passage führen.

Von klinischer Bedeutung sind Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, Motilin-Rezeptor-Agonisten und Cholinesterase-Inhibitoren (Karamanolis G. Trach J., 2006).

1.5.1.1 Dopaminrezeptor-Antagonisten

Die Wirkung von Dopamin beruht auf der Reduktion der Motilität des unteren Ösophagussphinkters, dem Tonus des Magens und der Dünndarmkoordination über die in der Darmwand liegenden Dopamin-Rezeptoren. Die prokinetische Wirkung dieser Medikamentengruppe wird durch die Blockierung von enterischen inhibitorischen D2-Rezeptoren

vermittelt (Tonini M., 2004). Aus diesem Grund werden Dopaminrezeptor-Antagonisten bei Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts eingesetzt.

1.5.1.1.1 Domperidon

Als Butyrophenolderivat bindet es an periphere D2-Rezeptoren. Es führt durch eine inhibitorische Wirkung auf die Relaxation des Fundus zu einer Beschleunigung der Magenentleerung und zu einer verbesserten Dünndarmkoordination.

Da es die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, löst es selten extrapyramidal motorische Störungen aus (Brogden R., Carmine a., Heel R. et al., 1982). Durch Blockade der D2-Rezeptoren an der Area postrema, die als zirkumventrikuläres Organ keine Blut-Hirn-Schranke besitzt, hat es zusätzlich einen antiemetischen Effekt, der durch die Wirkung im Gastrointestinaltrakt verstärkt wird.

1.5.1.1.2 Metoclopramid (MCP®)

Das Procainamidderivat hat durch Inhibition an D2-Rezeptoren sowohl eine periphere als auch eine zentrale Wirkkomponente. Der prokinetische Effekt beruht auf einem dopaminergen und serotoninergen Wirkungsmuster. Dieses bedingt die Stimulation der Magenentleerung und verbesserten Dünndarmkoordination durch eine antagonistische Wirkung auf 5-HT₃ und eine agonistische Wirkung auf 5-HT₄-Rezeptoren. Die Aktivierung von 5-HT₄-Rezeptoren bewirkt eine Verstärkung der Propulsion (Briejer M., Akkermans L., Schuurkes J., 1995). Da MCP die Blut-Hirn-Schranke durchdringt, kann es extrapyramidal-motorische Störungen induzieren (Ganzini L., Casey D., Hoffmann W., et al., 1993).

1.5.1.2 Motilinrezeptoragonist

Motilin ist ein endogenes Peptid, das periodisch zwischen der Nahrungsaufnahme freigesetzt wird und über die Motilinrezeptoren die Motilität des Verdauungstrakts stimuliert (Itoh Z., 1997). Diese Rezeptoren erstrecken sich vom oberen Gastrointestinaltrakt bis zum terminalen Ileum und sind in der glatten Muskulatur und den enterischen Nerven exprimiert (Peeters T., 1993).

Das Makrolidantibiotikum Erythromycin wirkt propulsiv über die direkte Stimulation von Motilinrezeptoren im oberen Gastrointestinaltrakt (Coulie B., Tack, J., Peeters T. 1998) durch eine

modifizierte Acetylcholin-Ausschüttung (Chaussade S., Michopoulos S., Sogni P. et al, 1994). Der Einsatz außerhalb der antimikrobiellen Indikation stellt einen Off-Label-Use dar.

1.5.1.3 Cholinesteraseinhibitoren

Das Parasympathomimetikum Neostigmin verstärkt durch eine temporäre Acetylcholin-Konzentrationserhöhung an den intestinalen Muskelzellen die Kontraktionen im Intestinum. Im Gegensatz zu dem Parasympathomimetikum Physostigmin weist Neostigmin geringere kardiale Wirkungen auf und hat sich dadurch in der Therapie der anhaltenden postoperativen Darmatonie bewährt (Trevisani G., Hyman N., Church J, 2000).

1.5.2 Opiodantagonisten

Hauptwirkort der Opioide im Gastrointestinaltrakt ist das Darmnervensystem (ENS = enteric nervous system). In der Darmwand bildet das ENS den Plexus myentericus und den Plexus submucosus und steuert die propulsive Aktivität über den peristaltischen Reflex, die sekretorischen Drüsen und das Gefäßsystem (Nelson AD, Camilleri M., 2016). Durch Bindung der Opioide an die im Gastrointestinaltrakt vorkommenden μ -Opioid-Rezeptoren und einer damit verbundenen Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung, kommt es auf Grund der dadurch induzierten Beeinträchtigung der Darmmotilität zu einer verzögerten Darmpassage. Der verzögerte Transport des Darminhaltes bedingt einen vermehrten Wasserentzug und damit eine Eindickung des Stuhls. Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung des Tonus und zu einer Störung der reflektorischen Relaxation des Analsphinkters mit einhergehender Erschwerung der Stuhlentleerung (Nelson AD, Camilleri M., 2016). Unter einer Opiattherapie kommt es bei 80% aller Patienten zu einer Obstipation. Damit ist die Obstipation die häufigste Nebenwirkung einer Opiattherapie (Kalso E. et al., 2004). Der Einsatz von selektiven Opiodantagonisten bei Patienten nach kolorektaler Resektionsoperation senkt die Rate von POI und nach offener Darmresektion die Krankenhausverweildauer, die Rate an Wiederaufnahmen und die 30-Tage-Morbidität (McKenzie et al., 2021).

Durch eine selektive Blockade der peripheren Opioidrezeptoren kann die analgetische Wirksamkeit erhalten bleiben und die unerwünschten Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt können verhindert werden. Aktuell stehen dafür retardiertes Naloxon und die Pe-

ripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) zur Verfügung. Der klinische Nutzen dieses Therapieansatzes wurde bereits in einer Metaanalyse bestätigt (Ford AC., Brenner D. M., Schoenfeld P.S. 2013).

1.5.2.1 Naloxon in Retardform

Obwohl Naloxon systemisch wirkt, kann man sich den, bei oraler Gabe einer retardierten Form, ausgeprägten First-Pass-Effekt zu Nutze machen. Dieser verhindert durch den hepatischen Abbau von Naloxon, nach Besetzung der enteralen μ -Rezeptoren, die Obstipation aber gewährleistet eine zentrale Analgesie (Koopmans G. et al. 2014).

1.5.2.2 Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA)

Vertreter der Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists sind das Methylnaltrexon und das Naloxegol.

1.5.2.3 Methylnaltrexon (Relistor®)

Methylnaltrexon ist das erste in Europa zugelassene PAMORA und ist ein Derivat des Opioidantagonisten Naltrexon. Die Wirkung beruht auf der peripheren Wirksamkeit als μ -Rezeptorantagonist und einer erhaltenden zentralen Opioidwirkung, bei nicht Überwindbarkeit der Blut-Hirn-Schranke. (Michna E. et al., 2011). Die Applikation erfolgt subcutan.

1.5.2.4 Naloxegol

Naloxegol ist als Weiterentwicklung des Naloxons ein neuer peripherer μ -Opioidrezeptorantagonist, dessen Applikation oral erfolgt und dessen Wirksamkeit bereits in randomisierten Studien bewiesen wurde (Chey W.D., et al., 2014).

1.5.3 Laxantien

Die zentrale Funktion der Laxantien ist es, eingedickten Faeces aufzuweichen und durch eine intraluminale Volumenerhöhung und damit verbundener Dehnung einen Defäkationsreiz auszulösen (Fioramonti J. Barquist, 1991).

Laxantien werden in die Gruppen Gleitmittel, Füll- und Quellstoffe, osmotische Laxantien und antiabsortiv-hydragog wirkende Mittel eingeteilt.

1.5.3.1 Füll- und Quellmittel

Die Grundsubstanz dieser Wirkstoffgruppe bilden nicht spaltbare Polysaccharide. Im Verlauf der Darmpassage quellen diese durch Flüssigkeitsbindung auf. Durch die dadurch induzierte Volumenzunahme kommt es zur Ausübung eines Dehnungsreizes auf die Darmwand. Gängige Vertreter dieser Gruppe sind indische Flohsamenschalen (Mucofalk®), Leinsamen und Weizenkleie (Estler C.J. Schmidt H., 2007). Bei der Einnahme dieser Substanzen ist zu beachten, dass eine ausreichende Hydratation erfolgt, da es sonst zu einer Verklebung der Faeces mit der Gefahr eines Ileus kommen kann (Estrel C.J., 2007).

1.5.3.2 Antiresorptiv und hydragog wirkende Substanzen:

Diese Wirkstoffgruppe kann in die pflanzlichen Anthrachinone und in die synthetischen diphenolischen Laxantien unterteilt werden.

1.5.3.2.1 Anthrachinone

Natürlicherweise kommen Anthrachinone in Aloe, Faulbaumrinde, Kreuzdornbeeren, Sennesblättern und Rhabarber vor. Sie sind als Glycoside an Zucker gebunden und werden, nach Spaltung der Glykosidbindung im Darm und nachdem sie von Colibakterien zu Anthronen reduziert werden, wirksam.

Der laxierende Effekt beruht auf der durch Anregung der Peristaltik resultierenden, verkürzten Kontaktzeit und der damit verbundenen verminderten Flüssigkeitsresorption. Zusätzlich werden Wasser und Elektrolyte in das Darmlumen sezerniert, indem es zu einer Stimulierung der aktiven Chlorid-Sekretion kommt (Hänsel und Sticher, 2014). Dieses wiederum verstärkt den defäkationsauslösenden intraluminalen Druck.

1.5.3.2.2 Diphenolische Laxantien

Diphenolische Laxantien blockieren die Natrium-Kalium-abhängigen-ATPasen und verringern so die Natrium- und Wasserresorption aus dem Darmlumen. Durch eine vermehrte Synthese von Prostaglandinen kommt es zu einem Einstrom von Elektrolyten und Wasser in das Darmlumen. Diese Effekte bewirken eine Aufweichung der Faeces und durch die intraluminale Volumenzunahme des Darmes eine Dehnung der Darmwand und somit die reflektorische Einleitung der Defäkation.

Die Grundsubstanz der synthetischen diphenolen Laxantien ist das Phenophtalein. Da es eine Vielzahl an Nebenwirkungen auslöst, ist die Verschreibung von Natriumpicosulfat und Bisacodyl günstiger (Lüllmann, Mohr und Hein, 2006).

1.5.3.2.2.1 Bisacodyl (Dulcolax®)

Bisacodyl gehört zur Gruppe der diphenolischen Laxantien. Nach der oralen Aufnahme wird ein Teil resorbiert, nach Entacetylierung in der Darmschleimhaut und Glucuronidierung in der Leber wird es mit der Gallenflüssigkeit zurück in das Darmlumen gegeben. Das Phenol als aktive Form entsteht im Dickdarm durch Deglucuronidierung. Diese hemmt die Aufnahme von Natrium und Wasser aus dem Stuhl ins Blut und macht den Stuhl durch Förderung der Abgabe von Wasser weicher. Die Wirkung tritt aufgrund dieser kinetischen Vorgänge erst sechs bis zehn Stunden nach oraler Applikation ein. Bei rektaler Applikation wirkt die Substanz bereits nach 30 bis 60 Minuten. Die Dosierung beträgt 5 bis 10mg.

1.5.3.2.2.2 Natriumpicosulfat (Laxoberal®)

Natriumpicosulfat ist ein Analogon des Bisacodyls und wird durch Darmbakterien in das wirkende freie Diphenol überführt. Die Wirkung tritt nach zwei bis vier Stunden ein. Die Dosierung beträgt ebenfalls 5 bis 10mg.

1.5.4 Osmotisch wirksame Laxantien

Osmotisch wirksame Laxantien werden in Zuckerderivate, salinische Laxantien und Polyethylenglykol unterteilt.

Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer osmotisch bedingten Wasserretention, die zu einer Erweichung der Faeces und dadurch zu einer intraluminalen Volumenerhöhung führt, die wiederum die Peristaltik stimuliert.

1.5.4.1 Zuckerderivate

Die Zuckerderivate lassen sich in schwer resorbierbare Zucker wie Lactulose und in Zuckeralkohole wie Sorbit unterscheiden.

1.5.4.1.1 Lactulose

Lactulose ist ein Disaccharid aus Galactose und Fruktose. Da es nicht durch die Disaccharidasen des Dünndarmes gespalten werden kann, erreicht es das Kolon praktisch unverändert, wo es Wasser retiniert.

Einen zusätzlichen laxierenden Effekt erreicht es durch die bakterielle Vergärung zu Essig- und Milchsäure, die die Peristaltik anregen. Bei chronischer Lactulose-Gabe kommt es zu einer Vermehrung der Lactose-verdauenden Bakterien und damit zu einer Verringerung der laxierenden Effekte.

1.5.4.1.2 Sorbit

Der Zuckeralkohol Sorbit wird wie Lactulose nicht aus dem Darm resorbiert. Obwohl Sorbit oral wie rektal angewendet werden kann, ist in Deutschland nur das Präparat der rektalen Anwendung im Handel.

1.5.4.2 Salinische Laxantien

Die Wirkungsweise beruht ebenfalls auf der Bindung von Wasser, der Erhöhung des Stuhlvolumens und auf einem Dehnungseffekt, der zu einer Zunahme der Peristaltik führt.

Klinisch relevante Vertreter sind das Magnesiumsulfat (Bittersalz) und das Natriumsulfat (Glaubersalz).

1.5.4.3 Polyethylenglycol: (Macrogol® 3350)

Die Wirkungsweise von Polyethylenglycol beruht auf der Bindung von Wasser in Form von Hydrathüllen. Im Darm entfaltet es seine osmotische Wirkung und bewirkt ein gesteigertes Stuhlvolumen. Es wird im gastrointestinalen System nicht metabolisiert und nur zu einem geringen Anteil resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden. Polyethylenglycol kann sowohl oral als auch rektal, in Form eines Einlaufs, angewendet werden.

1.5.4.4 Gleitmittel

Paraffin besteht aus gesättigten Kohlenwasserstoffen. Es macht den Stuhl weicher und gleitfähiger und erleichtert so die Darmpassage. Die Wirkung tritt nach zirka 6 – 12 Stunden ein.

1.6 Einfluss einer Epiduralanästhesie auf die postoperative Darmmotilität

Postoperative Faktoren, die das gastrointestinale System negativ beeinflussen, sind Schmerzen und der daraus resultierende Stress mit einem gesteigerten Sympathikotonus. Darüber hinaus kommt es zu einer aktivierenden Beeinflussung des sympathischen Tonus durch inflammatorische Mediatoren (Gottschalk und Poepping, 2015). Der positive Einfluss des PDK basiert auf der Blockade des N. Splanchnikus und damit auf einer reduzierten sympathischen Stressreaktion auf den Darm. Durch eine Blockierung der Schmerzafferenzen und der efferenten sympathischen Hemmnerven begünstigt die thorakale Epiduralanästhesie die Peristaltik (Mazzotta et al., 2020). Es besteht ein relevanter Zusammenhang zwischen der Epiduralanästhesie und einer schnelleren Wiederkehr von Meteorismus und Defäkation (Guay et al., 2016).

Im Vergleich zur LEA ist die TEA zur postoperativen Analgesie analgetisch effektiver (Sagiroglu, 2014). Damit reduziert sich der Bedarf an Opioiden und Opioid-induzierten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Atemdepression, Sedierungsgrad und Vertigo (Kehlet, 2005). Der Rückgang der Inzidenz eines postoperativen Ileus unter einer analgetischen Therapie mittels Epiduralanästhesie im Vergleich zur systemischen Opioidgabe konnte ebenfalls bekräftigt werden (Popping et al., 2014). Allerdings steht die neuste Studienlage dem Nutzen einer EPA in der Kolorektachirurgie kritisch gegenüber (Hanna et al., 2017, Grass et al., 2017, Rosen et al., 2018).

1.7 ERAS-Protokoll und minimalinvasive Operationstechniken

Das Enhanced Recovery After Surgery (ERAS-) Protokoll ist eine evidenzbasierte, multimodale Strategie zur Reduktion von chirurgischem Stress, Erhaltung der Homöostase und dem Ziel einer schnelleren postoperativen Genesung nach chirurgischen Eingriffen (Ljungqvist et al., 2017). Es soll ein wissenschaftlich basiertes, optimiertes perioperatives Management sein, das eine schnellere Wiedererlangung der Patientenautonomie, eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer, eine verbesserte Patientenzufriedenheit und die Reduktion von Komplikationen und Kosten gewährleistet (Visioni et al., 2018). Das kolochirurgische Protokoll enthält präoperative, intraoperative und postoperative Maßnahmen. Zu den präoperativen Maßnahmen gehören unter anderem eine fundierte Patien-

tenaufklärung, der Verzicht auf eine prolongierte Nahrungskarenz und minimales Abführen. Weitere Inhalte sind die Korrektur einer bestehenden Anämie, eine Antibiotikaphylaxe und der Verzicht auf eine Prämedikation. Intraoperative Konzepte sind eine minimalinvasive Operationstechnik, die PONV-Prophylaxe, der mögliche Verzicht auf chirurgische Drainagen, die Vermeidung von Hypothermie, eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz und die Verwendung einer EPA. Einen großen Einfluss auf die postoperative Dysmotilität hat die Operationstechnik. Ein offener Zugang erhöht die Wahrscheinlichkeit eines POI signifikant (Sommer et. al, 2021). Die Zeit bis zum ersten Flatus und das Intervall bis zur ersten Defäkation sind bei laparoskopischen Eingriffen deutlich kürzer als bei einer Laparotomie (Harnsberger et al., 2019). Postoperativ schließt sich eine optimierte Schmerztherapie, Frühmobilisation, eine schnelle Wiederaufnahme der enteralen Ernährung, das frühzeitige Entfernen von Blasenkathetern und Magensonden und weiterhin eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz an (Pellegrino et al., 2021).

1.8 Das Stufenschema zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Darmatonie

In den Leitlinien Palliativmedizin und Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) wird ein eskalierender und standardisierter Einsatz von verschiedenen Substanzen mit unterschiedlichem pathophysiologischem Ansatzpunkt zur Behandlung einer Obstipation als etabliertes Behandlungsvorgehen beschrieben. Der Einsatz in der postoperativen Phase nach abdominellem Eingriff in modifizierter Form wird im Folgenden als Stufenschema bezeichnet.

Das Stufenschema ist eine Verfahrensanweisung und beginnt bereits am Tag der Operation. Bei einem unkomplizierten Verlauf ist das Stufenschema auf einen Zeitraum vom Tag der Operation bis zum dritten postoperativen Tag konzipiert. Die jeweils begonnene medikamentöse Therapie wird täglich fortgesetzt und um andere Wirkstoffe ergänzt.

Am Tag der Operation erhalten die Patienten um 8:00 Uhr, 16:00 Uhr und 24:00 Uhr 3x 10mg Metoclopramid (MCP®) intravenös.

Am ersten postoperativen Tag wird die MCP®-Therapie in der gleichen Dosierung fortgesetzt. Zusätzlich erhalten die Patienten einmalig 10Tropfen (5mg) Natriumpicosulfat (Laxoberal®) po/ms/es um 10:00Uhr.

Am zweiten postoperativen Tag wird die bestehende Medikation um die einmalige Gabe eines Beutels (137,05 mg Macgrol p.o.) mit 125ml Wasser um 8:00Uhr und einmal (10mg) Bisacodyl-(Dulcolax®) -Zäpfchen um 12:00Uhr erweitert.

Bei fortbestehender Darmatonie erfolgt am dritten postoperativen Tag, zu der erfolgten Therapie, eine Zugabe von 3x1mg Neostigmin i.v. über 2Stunden um 0:00Uhr, 08:00Uhr und 16:00Uhr. Sollte es am Ende des Schemas noch nicht zu einer Defäkation gekommen sein, geht man von einer komplizierten Darmatonie aus. Dann erfolgen Zusatzmaßnahmen, die das Therapieregime ergänzen. Bei diesen Zusatzmaßnahmen handelt es sich um die rektale Applikation eines Mikroclyss® um 12:00Uhr, die Gabe von 2-3mg Erythromycin pro Kilogramm, pro Tag verteilt auf drei Einzeldosen um 10:00Uhr, 18:00Uhr und 02:00Uhr i.v. oder enteral und die Anlage eines PDK mit einer kontinuierlichen Bupivacainbestückung (Naropin®).

Sollte eine Koprostase bzw. Stuhlimpaktion nachgewiesen werden erhalten die Patienten um 12:00Uhr einen Movicol®-Einlauf mit sechs Beuteln und 500ml Wasser. Besteht die Darmatonie im Rahmen einer Opiattherapie, so erhalten die Patienten gewichtsadaptiert Relistor® einmal pro Tag um 14:00Uhr.

1.9 Ziel der Untersuchung: Stufenschema vs. Einzelentscheidung

Das Ziel der Untersuchung ist es, herauszufinden ob bei Patienten nach einer kolorektalen Darmresektion ein standardisiertes Abführschema einen positiven Effekt auf das Auftreten und den Schweregrad einer postoperativen Darmatonie und das Auftreten eines postoperativen Ileus (POI) haben kann. Dazu wurden zwei Patientengruppen miteinander verglichen. In der ersten Gruppe (Gruppe A) bestand das Therapie- bzw. Prophylaxeregime aus uneinheitlichen Einzelentscheidungen im Bedarfsfall. In der zweiten Gruppe (Gruppe B) kam es zu dem Einsatz eines standartisierten Abführschemas.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse anhand zweier Kohorten. Die Datenquellen beruhen auf der Auswertung der archivierten Patientenakten in Papierform. Erfasst wurde der Zeitabschnitt vom operativen Eingriff bis zur Entlassung. Als primäre Endpunkte wurde der Zeitraum vom operativen Eingriff bis zum Zeitpunkt der ersten Defäkation, der Aufenthalt auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer definiert.

2.2 Beobachtungszeitraum

Als Beobachtungszeitraum wurden die Jahre von 2004 bis 2010 festgelegt.

2.3 Patientenauswahl

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten des CURA– Krankenhauses in Bad Honnef (Schülgenstraße 15, 53604 Bad Honnef), die sich einer viszeralchirurgischen Operation mit Kolonresektion unterziehen mussten. Diese Patienten wurden im Rahmen der Auswertung in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe, im Folgenden als Gruppe A bezeichnet, wurde in den Jahren 2004, 2005 und 2007 operiert. Die zweite Gruppe, im Folgenden als Gruppe B bezeichnet, in den Jahren 2008 bis 2010.

Die Operationen erfolgten vor dem Jahr 2008 ausschließlich in einem offenen Verfahren, danach kam es zu einer teilweisen Etablierung von laparoskopischen Operationsverfahren. Ab dem Jahr 2008 wurden die kolonchirurgischen Patienten konsequent mit dem standardisierten Abführschema versorgt. Als konstante Betrachtungsparameter dienten daher die Kolonresektion offen oder laparoskopisch und die Gabe einer postoperativen Bedarfsmedikation bei Darmatonie bzw. die Durchführung des standardisierten Prophylaxe-Schemas.

Die letzten vollständig auswertbaren Fälle vor der Umstellung auf das Stufenschema beliefen sich auf 50 Patienten. Um einen direkten Vergleich anzustreben, wurde daraufhin die gleiche Anzahl an Patienten nach Einführung des Stufenschemas ausgewertet. Somit beläuft sich die Gesamtzahl der ausgewerteten Patienten auf 100.

2.3.1 Einschlusskriterien

Die Studie umfasst eine Gesamtgruppe von 100 viszeralchirurgischen Patientinnen und Patienten nach einer offenen oder laparoskopischen Kolonresektionsoperation und einem anschließenden postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation. Von diesen 100 Patienten erhielten 50 Patienten nur bedarfsadaptierte postoperative Abführmaßnahmen (Gruppe A) und 50 Patienten erhielten ein bereits am Operationstag beginnendes, striktes und standardisiertes Prophylaxe-Schema (Gruppe B).

2.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer unvollständigen Dokumentation der Daten und Patienten, die nicht postoperativ auf die Intensivstation übernommen wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

2.4 Patientenparameter

2.4.1 Demographie

Demographische Betrachtungspunkte waren das Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, die ASA-Klassifikation, Besonderheiten, Vorerkrankungen und eine bestehende Vormedikation.

2.4.2 Operations- und Anästhesieverfahren

Die Operationsverfahren wurden in offene und laparoskopische Eingriffe unterteilt. Bei den Anästhesieverfahren wurde zwischen einer Vollnarkose und einer Vollnarkose in Kombination mit einer Periduralanästhesie unterschieden.

2.4.3 Postoperative Schmerztherapie

Bei der postoperativen Schmerztherapie wurde die Verwendung und Dosierung von Opioiden, peripheren Analgetika und epidural applizierten Lokalanästhetika aufgeführt.

2.4.4 Abführmaßnahmen und postoperativer Abführzeitpunkt

Aus den Patientenakten wurden die durchgeführten Abführmaßnahmen, die Gesamtdosen der verwendeten Laxativa und der postoperative Abführzeitpunkt extrahiert.

2.4.5 Verweildauer ICU und Krankenhausverweildauer

Die Verweildauer auf der Intensivstation und die gesamte Krankenhausverweildauer wurden erfasst und ausgewertet.

2.5 Datenverarbeitung und statistische Analyse

Die Daten- und Parametersammlung für das ausgewählte Patientenkollektiv erfolgte durch Sichtung und Auswertung der Patientenakten aus dem Aktenarchiv des Cura Krankenhauses Bad Honnef. Die Erfassung und statistische Analyse aller zusammengetragener Zielparameter und Daten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel (Firma Microsoft®, Redmond, USA). Für die betrachteten Parameter wurde der Mittelwert mit seiner Standardabweichung, der empirischen Median, sowie das Minimum und Maximum errechnet. Mittels MS Excel wurde zur Prüfung der Häufigkeitsverteilung die p-Werte anhand des t-Tests für den Vergleich der metrischen Variablen und der Chi-Quadrat-Test für den Vergleich der kategorialen Variablen erhoben. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bei einem p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau lag eine statistische Signifikanz vor.

Zur Untersuchung des Einflusses der einzelnen Parameter auf die Ergebnisse wurde eine Regressionsanalyse für die Zeit zu einem definierten Ereignis durchgeführt. Die betrachteten Ereignisse waren die Zeitpunkte der ersten postoperativen Defäkation, die Entlassung von der Intensivstation und die Entlassung aus dem Krankenhaus. Somit lagen keine zensierten Daten für die Analyse vor.

Für die Analyse kam es zur Anwendung eines multiplen linearen Regressionsmodells. Die multiple Regressionsanalyse basiert auf dem Grundprinzip der Methode der kleinsten Quadrate. Beschreiben lässt sich das multiple Regressionsmodell mithilfe vom Regressionskoeffizienten. Für jede unabhängige Variable wird ein zusätzlicher Regressionskoeffizient hinzugefügt. Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

(y = Schätzer der abhängigen Variable, x_k = unabhängige Variable k, β_k = Regressionskoeffizient der Variable x_k)

Die Interpretation erfolgt folgendermaßen: Steigt x_k um eine Einheit, so ändert sich y um β_k , unter der Voraussetzung, dass alle anderen unabhängigen Variablen konstant gehalten werden. Eine Zunahme oder Abnahme dieser Veränderung lässt sich anhand des Vorzeichens von β_k nachvollziehen.

Als Voraussetzung für die Anwendung einer linearen Regressionsanalyse wurde die Normalverteilung der Residuen mittels SPSS überprüft. SPSS berechnet ein Histogramm der standardisierten Residuen mit einer überlagerten Normalverteilungskurve und einem P-P-Plot. Sowohl die Histogramme als die P-P-Plot-Diagramme des standardisierten Residuum weisen nicht auf eine Verletzung der Normalverteilungsannahme hin.

Als abhängige Variable wurden dann jeweils der postoperative Abführzeitpunkt, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Verweildauer in der Klinik gewählt. Diese abhängige Variable wurde jeweils mit im Folgenden aufgeführten unabhängigen Variablen mit Hilfe von linearer Regression modelliert. Als unabhängige Variabel wurde die Anwendung des Abführschemas, die Durchführung eines laparoskopischen Operationsverfahrens, das Anästhesieverfahren in Form der Kombination von Allgemeinanästhesie mit einer Peridural-Anästhesie, die Anzahl der Vorerkrankungen und die entsprechende ASA Klassifikation berücksichtigt.

Die Kodierung der binären Variablen erfolgte nach folgenden Schema:

Die Anwendung einer Allgemeinanästhesie ohne die Kombination eines rückenmarksnahen Verfahrens wurde mit 0 und die Anwendung einer Allgemeinanästhesie in Kombination mit einer Periduralanästhesie mit 1 kodiert.

Die Anwendung von keinen oder unkoordinierten Abführmaßnahmen wurde mit 0 und die Anwendung des Abführschemas mit 1 kodiert.

Die Anwendung eines offenen Operationsverfahrens wurde mit 0 und die Anwendung eines laparoskopischen Operationsverfahrens wurde mit 1 kodiert.

Die Anpassungsgüte der gerechneten Regression wird anhand des Bestimmtheitsmaßes (Determinationskoeffizient) R-Quadrat (R^2) ermittelt. Der Determinationskoeffizient R^2 liegt per Definition zwischen 0 und 1 und gibt an, wie viel Prozent der Varianz durch die unabhängigen Variablen erklärt werden.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 100 Patienten ausgewertet. Sie wurden in dem Zeitraum von 2004 bis 2010 im Cura Krankenhaus Bad Honnef (Schülgenstraße 15, 53604) operiert und erhielten eine Kolonresektion. Die Kohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe A (50 Patienten) erhielt lediglich eine Bedarfsmedikation bei postoperativer Darmatonie, Gruppe B (50 Patienten) ein standardisiertes Prophylaxe-Schema. Zum Ausschluss aus der Untersuchung führte eine unvollständige Dokumentation und ein postoperatives Versterben.

3.1 Demographik

3.1.1 Geschlechterverteilung in Gruppe A und B

Von den 100 eingeschlossenen Patienten belief sich das Gesamtverhältnis auf 66% Frauen und 34% Männer. Dieses Verhältnis spiegelt sich auch annähernd in den Gruppen wieder. Gruppe A: 68% Frauen und 32% Männer. Gruppe B: 64 % Frauen und 36 % Männer.

Tab. 1: Geschlechterverteilung in Gruppe A und B

	weiblich	männlich
Gruppe A	34	16
Gruppe B	32	18

3.1.2 Alter der Patienten in Gruppe A und B

Tab. 2: Durchschnittsalter in Gruppe A und B

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	72,72	76,5	13,09	36	93
Gruppe B	69,06	72	14,559	41	90

3.1.3 Beschreibung der Körpergröße, Körpergewicht und BMI in Gruppe A und B

Um eine einheitliche Vergleichbarkeit von Größe und Gewicht zu gewährleisten, wurde nach der Analyse von Körpergröße und Körpergewicht der Body-Mass-Index ermittelt.

Tab. 3: Darstellung der Körpergröße in Gruppe A und B

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	169,58	168	9,8	153	189
Gruppe B	168,16	168	9,88	148	192

Tab. 4: Darstellung des Körpergewichts in Gruppe A und B

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	71,86	68	15,59	50	110
Gruppe B	72,04	69	14,95	41	110

Tab. 5: Charakterisierung des BMI in Gruppe A und B

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	24,95	24,2	3,873	16,51	38,06
Gruppe B	25	24,71	4,285	15,95	38,06

Tab. 6: Vergleich von Alter, Größe, Gewicht und BMI Gruppe A und B

Parameter	Gruppe	MW	SD	p-Wert
Alter (Jahren)	A	72,72	13,09	0,233
	B	69,09	14,559	
Größe (cm)	A	169,58	9,8	0,447
	B	168,15	9,88	
Gewicht (kg)	A	71,86	15,59	0,945
	B	72,04	14,95	
BMI (kg/m ²)	A	24,85	3,873	0,665
	B	25,31	4,285	

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Parametern Alter, Größe, Gewicht und BMI zwischen Gruppe A und Gruppe B.

3.1.4 Vorerkrankungen in Gruppe A und B

Die bestehenden Vorerkrankungen werden im Folgenden für jede Gruppe aufgeführt.

3.1.4.1 Vorerkrankungen Gruppe A

In der ersten Gruppe stellte sich die Verteilung von Vorerkrankungen wie folgt da.

25 (50%) Patienten mit arterielle Hypertonie, 11 (22%) mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern, 8 (16%) hatten eine GERD, 7 (14%) waren an einer KHK und 6 (12%) an einer GERD erkrankt.

Des Weiteren beinhaltet die Gruppe A 5 Patienten (10%), mit einer chronische Anämie, 5 (10%) mit einer Herzinsuffizienz NYHA II, 4 (8%) mit einer COPD, 4 (8%) mit einer Depressionen, 4 (8%) mit einer Adipositas, 3 (6%) mit einem NIDDM, 3 (6%) mit einer pAVK, 2 (4%) mit einer Hypothyreose, 2 (4%) mit einer Hypokaliämie, 2 (4%) mit einer Hyperlipidämie, und 2 (4%) mit einem Mamma-Karzinom.

Jeweils ein Patient (2%) war an rheumatoider Arthritis, Hyperurikämie, Chorea Huntington, Spastischer Tetraparese, Polyarthrit, Demenz, Asthma Bronchiale, Lungenemphysem und Osteoporose erkrankt. Vier Patienten (8%) wiesen keine Vorerkrankungen auf.

3.1.4.2 Vorerkrankungen Gruppe B

In der zweiten Gruppe stellte sich die Verteilung von Vorerkrankungen wie folgt da.

27 Patienten (54%) hatten eine arterielle Hypertonie, 8 (16%) eine Hypothyreose, 4 (8 %), eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, 4 (8%) eine GERD, 4 (8%) eine Hyperlipidämie, 3 (6%) mit einer Adipositas, 2 (4%) eine pAVK, 2 (4%) eine Depression, 2 (4 %) eine COPD, 2 (4 %) ein HOPS.

Jeweils ein Patient (2%) war an einer Herzinsuffizienz NYHA II, einer Herzinsuffizienz NYHA III, einem Mammakarzinom, einer Osteoporose, einer Leberzirrhose Child B, einer Multiplen Sklerose, einem Glaukom, einem Sick-Sinus-Syndrom in Form eines Tachykardie-Bradykardie-Syndroms, einer Migräne und einer BPH erkrankt. Sieben Patienten (14%) wiesen keine Vorerkrankung auf.

Tab. 7: Beschreibung der Multimorbidität in den Gruppen A und B

Anzahl Vorerkrankungen	Gruppe A	Gruppe B
0	4	7
1	10	17
2	13	17
3	9	6
4	11	3
5	3	0

3.1.5 Vormedikation Gruppe A und B

Die Auflistung der Vormedikationen erfolgt ebenfalls nach getrennten Gruppen.

3.1.5.1 Vormedikation Gruppe A

In der ersten Gruppe wurden folgende Vormedikationen erfasst. 16 (32%) Patienten erhielten Protonenpumpeninhibitoren, 10 (20%) Patienten Biguanid, 10 (20%) Patienten ACE-Hemmer, 10 (20%) Patienten β -Blocker, 9 (18%) Patienten Cumarin-Derivate, 8 (16%) Patienten ASS, 6 (12%) Patienten Schleifendiuretikum, 5 (10%) Patienten Calcium. Jeweils ein Patient (2%) ein Miotikum, einen Estrogenrezeptormodulator, Thiazid, Kalium, Cystin, SSRI, Jod, Alpha-Blocker und Glykosid.

3.1.5.2 Vormedikation Gruppe B

In der zweiten Gruppe wurden folgende Vormedikationen erfasst. 11 (22%) Patienten erhielten ACE-Hemmer, 11 (22%) Patienten β -Blocker, 8 (18%) Schilddrüsenhormone, 7 (14%) Patienten Schleifendiuretika, 6 (12%) Patienten Protonenpumpeninhibitoren, 5 (10%) Patienten ASS, 2 (4%) Patienten Cumarin-Derivate, 3 (6%) Calciumantagonisten, 8 (18%) Statine, 4 (8%) Insulin, 3 (6%) Patienten Biguanid. Jeweils ein Patient (2%) einen AT1-Antagonisten, Calcium, Kalium, ein Opiat, Digitalis, ein Nitropräparat, ein Triptan, inhalative Glukokortikoide, einen Angiotenstin-II-Rezeptorantagonisten, Aldosteronantagonist und ein Spasmolytikum.

Im Folgenden wird die bestehende Polypharmazie in den Gruppen graphisch dargestellt und verglichen.

Tab. 8: Vergleich Polypharmazie in Gruppe A und B

Anzahl Medikamente	Gruppe A	Gruppe B
0	6	10
1	8	11
2	12	15
3	12	9
4	14	5

3.1.6 ASA-Klassifikation Gruppe A und B

Die präoperative Risikoeinteilung wurde mittels der ASA-Klassifikation durchgeführt. Es gab in keiner Gruppe eine ASA-Klassifikation 5 oder höher.

Tab. 9: Darstellung der ASA-Klassifikationen der Gruppe A und Gruppe B

ASA	Gruppe A	Gruppe B
ASA 1	5	7
ASA 2	21	32
ASA 3	23	11
ASA 4	1	0

Mit einem p-Wert von 0,02 lag in dem Vergleich der ASA-Klassifikation zwischen der Gruppe A und Gruppe B eine statistische Signifikanz vor.

3.2 Operationsindikationsdiagnosen

Die Diagnose eines Karzinoms führte in der Gruppe A bei 58% und in der Gruppe B bei 48% der Patienten zu einer OP-Indikation. Eine Aufzählung aller Diagnosen wird im Folgenden für beide Gruppen getrennt dargestellt.

3.2.1 Operationsindikationsdiagnosen Gruppe A

11 (22%) der Patienten wurden einem Karzinom des Colon ascendes, 8 (16 %) des Colon descendes, 7 (14%) des Coecums, 5 (10%) mit einer Sigmadivertikulitis, 3 (6%) mit einer Colondivertikuloze, 3 (6%) mit einem Sigmakarzinom, 2 (4%) mit einem Karzinom des

Colon transversum, 2 (4%) mit einem Ileus, 2 (4%) mit einem Mesenterialinfarkt diagnostiziert.

Bei jeweils einem Patient (2%) lautete die Diagnose Appendix-Karzinom, Ileocoecalpolnekrose bei BWK-Fraktur, Colon-Nekrose bei Sepsis, Ovarialkarzinom mit Sigmametastasen, Rektumscheidenfistel, Colon-Perforation bei M. Crohn und Rektum-Scheiden-Fistel.

3.2.2 Operationsindikationsdiagnosen Gruppe B

15 (30%) der Patienten hatten ein Karzinom des Colon ascendes Karzinom, 11 (22%) eine Sigmadivertikulose, 8 (16%) eine Sigmadivertikulitis, 6 (12%) ein Sigmakarzinom, 3 (6%) ein Sigmaadenom und 2 (4%) ein Karzinom des Colon descendes.

Jeweils ein Patient (2%) hatte ein Coecum-Karzinom, ein Karzinom des Colon transversum, eine Colondivertikulose, einen Ileus und ein Ovarialkarzinom mit Sigmametastasen.

Tab. 10: OP-Indikationsdiagnosen in Gruppe A und B

Diagnose	Gruppe A	Gruppe B
Diagnose Karzinom	29	24
Diagnose Non Karzinom	21	26

3.3 Operationsverfahren in Gruppe A und B

Die Operationen wurden in offene und laparoskopische Operationen unterteilt. In der Gruppe A wurden 100% der operativen Eingriffe offen vollzogen. In der Gruppe B kam es zu einem Verhältnis von 78% offenen zu 22% laparoskopisch durchgeführten Operationen. Das Gesamtverhältnis der untersuchten offenen Kolon-Eingriffe in beiden Gruppen stellte sich wie folgt dar: die Hemikolektomie rechts (45%) und links (14%), die Transversum-Resektion (10%) und die Sigma-Resektion (64%). Bei den laparoskopisch durchgeführten Operationen war die Verteilung laparoskopische Hemikolektomie rechts (1%) und laparoskopische Sigma-Resektion (22%).

Tab. 11: Offene Operationen in Gruppe A und B

Gruppe	Hemikolektomie re.	Hemikolektomie li.	Transversumresektion	Sigmaresektion
Gruppe A	26	7	4	13
Gruppe B	19	0	1	19

Tab. 12: Laparoskopische Operationen in Gruppe A und B

Gruppe	Sigmaresektion	Hemikolektomie re.
Gruppe A	0	0
Gruppe B	10	1

3.4 Anästhesieverfahren in Gruppe A und B

Bei der Darstellung der Anästhesieverfahren wurden reine Allgemeinanästhesien und Allgemeinanästhesien in Kombination mit einem rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren erfasst. Im Folgenden wird ebenfalls die Kombination der Operationsverfahren und der Anästhesieverfahren veranschaulicht.

Tab. 13: Anästhesieverfahren in Gruppe A und B

Gruppe	Allgemeinanästhesie	Periduralanästhesie
Gruppe A	50	18
Gruppe B	50	32

Tab. 14: Darstellung der OP- und EPA-Verfahren in Gruppe A und B

Gruppe	offenes OP V mit PDK	offenes OP ohne PDK	LSK mit PDK
Gruppe A	18	32	0
Gruppe B	24	15	11

3.5 Postoperative Schmerztherapie in den Gruppen A und B

Die Unterteilung der postoperativen Schmerztherapie erfolgt in: Verwendung eines PDK, Opiattherapie und periphere Analgetika. Bei den PDK wurden die Therapietage, der Entfernungszeitpunkt in Bezug auf die erste Defäkation und die Gesamtdosis der verwendeten epidural applizierten Lokalanästhetika zusammengetragen. Die angegebenen Medikamentendosierungen der verwendeten Opiate und peripheren Analgetika sind immer die Gesamtdosierungen des betrachteten Zeitraums.

Eine kontinuierliche Schmerzerfassung mittels einer numerischen Rating-Skala (NRS) wurde in Gruppe A nicht und in der Gruppe B nur vereinzelt und diskontinuierlich durchgeführt. Deshalb werden keine Daten zur Schmerzerfassung aufgeführt.

3.5.1 Postoperative Schmerztherapie mittels Periduralkatheter in Gruppe und B

In der folgenden Abbildung werden die Therapiedauern der Periduralkatheter in den Gruppen aufgeführt.

Tab. 15: Therapiedauer PDK in Gruppe A und Gruppe B

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	1,26	3	2,005	1	8
Gruppe B	1,79	2	1,613	1	5

Bei den Entfernungszeitpunkten wurde unterschieden nach Entfernung vor, mit oder nach dem ersten Abführzeitpunkt.

Tab. 16: Entfernungszeitpunkt des PDK in Bezug auf den Abführzeitpunkt

Entfernungszeitpunkt PDK	Gruppe A	Gruppe B
vor AFZP	15	1
mit AFZP	2	25
nach AFZP	1	6

3.5.2 Epidural-verwendete Lokalanästhetika in Gruppe A und B

Die verwendeten Lokalanästhetika zur Bestückung der Periduralkatheter wurden in den Gruppen getrennt erfasst und werden in der Gesamtdosierung bis zur Entfernung aufgeführt. Die Applikation erfolgte kontinuierlich.

Tab. 17: Verwendete Lokalanästhetika Gruppe A

Lokalanästhetikum	MW	Median	SD	Min.	Max.
Bupivacain (mg)	149,189	300	143,110	135	825

Tab. 18: Verwendete Lokalanästhetika Gruppe B

Lokalanästhetikum	MW	Median	SD	Min.	Max.
Bupivacain (mg)	135	135	238,354	90	180
Ropivacain (mg)	784,363	864	254,315	288	1152

3.5.3 Opioidtherapie in Gruppe A und B

Im Folgenden werden die Gruppen getrennt voneinander betrachtet. Es erfolgte eine Auflistung aller verwendeten Opioide in den einzelnen Gruppen inklusive ihrer Gesamtdosierungen.

Tab. 19: Verwendete Opioide Gruppe A

Opioid	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Piritramid (mg)	189,068	144	130,951	35	720
Tramadol (mg)	500,862	400	468,302	100	2400
Sufentanil (mg)	0,0944	0,096	0,029451	0,0432	0,174
Fentanyl (mg)	15,6	15,6	1,697	14,4	16,8
Oxycodon (mg)	20	20	0	20	20

Tab. 20: Verwendete Opiode Gruppe B

Opiod	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Sufentanil (mg)	0,0648	0,0648	0,03057	0,0432	0,0864
Oxycodon (mg)	49,289	50	19,752	15	90

3.5.4 Anwendung peripheren Analgetika in Gruppe A und B

Da als peripheres Analgetikum in beiden Gruppen ausschließlich Metamizol verwendet wurde, erfolgt der graphische Vergleich beider Gruppen in der nächsten Abbildung.

Tab. 21: Gesamtdosierung Metamizol in Gruppe A und B

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	20,04	20	9,843	6	44
Gruppe B	12,32	12	5,266	2	24

3.6 Verwendete Laxativa in Gruppe A und B

Die Gabe der Laxativa erfolgte in Gruppe A ausschließlich bedarfsadaptiert. In Gruppe B erfolgte die Gabe stringent nach dem Stufenschema. Die aufgeführten Dosierungen sind Gesamtdosierungen.

Tab. 22: Laxativa in Gruppe A

Laxativum	MW	Median	SD	Min.	Max.
Natriumpicosulfat (mg)	9,027	7,5	2,730	5	17,5
Bisacodyl (mg)	11,538	10	3,755	10	20

Tab. 23: Laxativa in Gruppe B

Laxativum	MW	Median	SD	Min.	Max.
Natriumpicosulfat(mg)	12,7	12,5	4,190	5	25
Bisacodyl (mg)	14,22	10	9,247	0	40
Metoclopramid (mg)	80,696	80	31,496	20	140
Macrogol (mg)	21980	20550	20501,090	0	140000
Neostigmin (mg)	0,9	0	1,373	0	5
Erythromycin (mg)	60	0	211,650	0	1000

3.6.1 Eskalationsstufen des Stufenschemas in Gruppe B

Das Stufenschema lässt sich in fünf Eskalations-Stufen unterteilen. Da ausschließlich die Gruppe B das Stufenschema erhalten hat, erfolgt die Aufführung der Eskalationsstufen allein für die Gruppe B.

Eine Eskalationsstufe gilt ab dem ersten Abführzeitpunkt als beendet. Die höchste Eskalations-Stufe die bei dieser Untersuchung verwendet wurde ist Stufe 4. Nach dieser Stufe hatten alle Patienten abgeführt. Eine weitere Eskalation auf Stufe 5 war somit nicht nötig, und es erfolgte somit keine Gabe von Relistor® oder die sekundäre Anlage eines PDK.

Tab. 24: Eskalationsstufen in Gruppe B

Eskalations-Stufe	Anzahl der Patienten die nach Beendigung der Stufe abgeführt haben
Stufe 1	7
Stufe 2	21
Stufe 3	18
Stufe 4	4
Stufe 5	0

3.7 Postoperativer Abführzeitpunkt Gruppe A und B

Im Folgenden werden die postoperativen Abführzeitpunkte in den Gruppen A und B veranschaulicht.

Tab. 25: Postoperativer Abführzeitpunkt in Gruppe A und B in Tagen

Gruppe	MW	Median	SD	Minumim	Maximum
Gruppe A	5	5	1,641	2	9
Gruppe B	2,6	2,5	1,069	1	5

Der Mittelwert der ersten postoperativen Defäkation belief sich in Gruppe A auf 5 Tage und in der Gruppe B auf 2,6 Tage. Statistisch lag mit $p < 0,001$ eine Signifikanz vor.

3.7.1 Regressions-Modell: postoperativer Abführzeitpunkt

Die abhängige Variable Zeit bis zum ersten postoperativen Abführzeitpunkt wurde mit Hilfe folgender Einflussvariablen modelliert. Die OP-Vorgehensweise, das Narkoseverfahren, die Anwendung des Abführschemas, die ASA-Klassifikation und die die Anzahl der Medikamente. Der Determinationskoeffizient R^2 betrug 0,444.

Tab. 26: Koeffizienten Regressionsmodell postoperativer Abführzeitpunkt:

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Sig.
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	
1	(Konstante)	6,525	0,796	<,001
	Narkoseverfahren AA + PDK	-0,001	0,3	0,998
	LSK-OP- Vorgehensweise	-0,376	0,585	0,521
	Anzahl Vorerkrankungen	-0,094	0,188	0,618
	Abführschema	-2,225	0,307	<,001
	Anzahl Medikamente	0,145	0,191	0,452
	ASA Klassifikation	0,23	0,386	0,553

Bei der Anwendung des Abführschemas mit einem p Wert von $< 0,01$ lag eine signifikante Verkürzung des Zeitraums zur ersten postoperativen Defäkation um 2,225 Tagen vor.

3.7.2 Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme mittels Histogramm und P-P-Plot

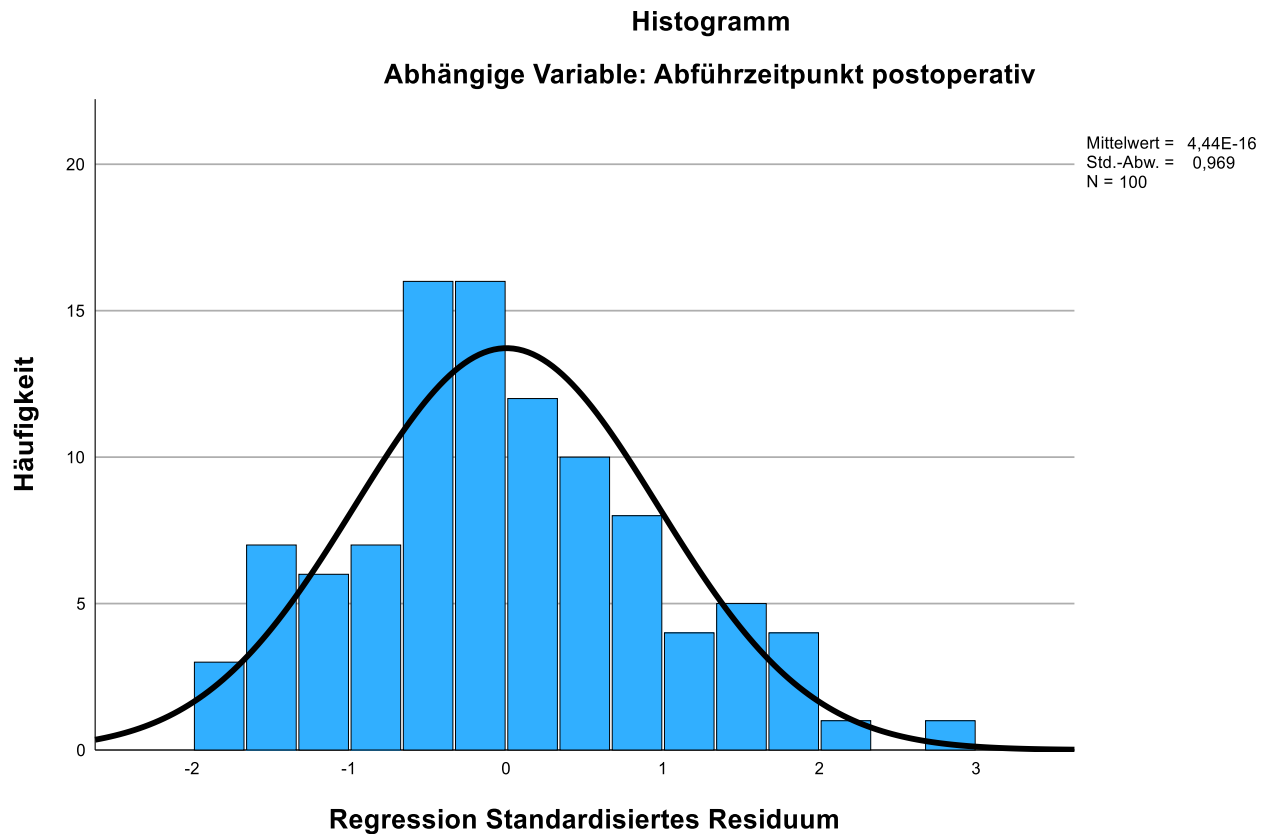


Abb. 1: Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme. Abhängige Variable: postoperativer Abführzeitpunkt

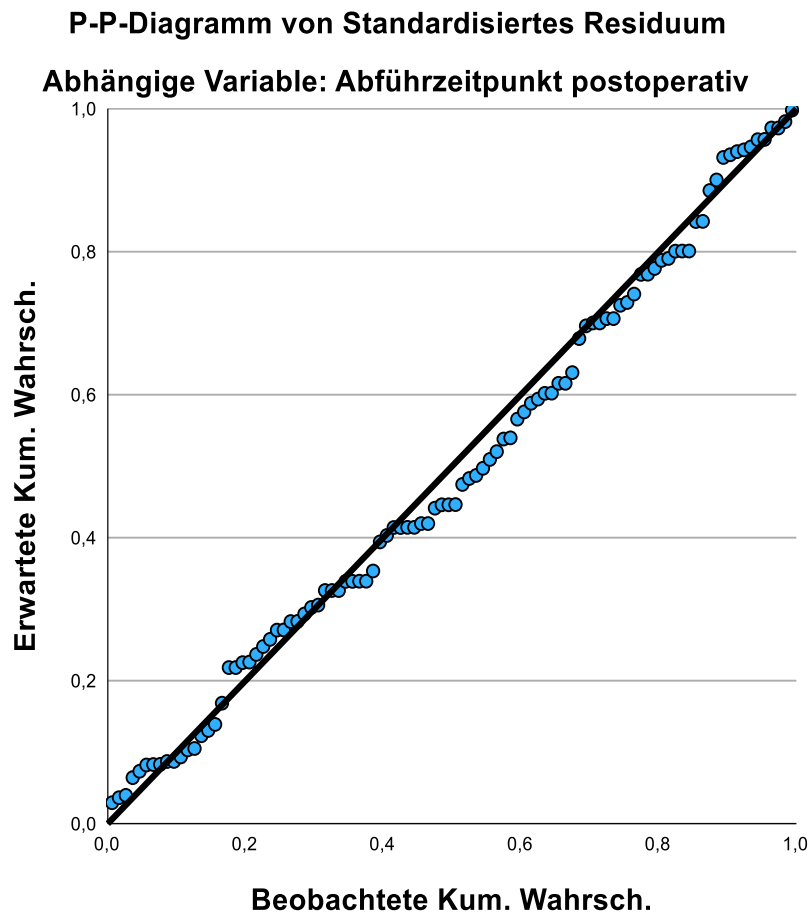


Abb. 2: P-P-Diagramm des standradisierten Residuums. Abhängige Variable: postoperativer Abführzeitpunkt

3.8 Verweildauer ICU Gruppe A und B in Tagen

Im Nachfolgenden wird der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation tabellarisch veranschaulicht. Das betrachtete Zeitintervall bezieht sich auf den Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Verlegung auf die Normalstation.

Tab. 27: Verweildauer auf der Intensivstation der Gruppe A und B in Tagen

	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	5,64	5	2,926	2	16
Gruppe B	2,86	3	1,069	1	7

Der Mittelwert der Tage auf der Intensivstation belief sich in Gruppe A auf 5,64 Tage und in der Gruppe B auf 2,86 Tage. Statistisch lag mit $p < 0,001$ eine Signifikanz vor.

3.8.1 Regressions-Model: VW ICU

Die abhängige Variable Zeit bis Entlassung von der Intensivstation wurde mit Hilfe folgender Einflussvariablen modelliert. Die OP-Vorgehensweise, das Narkoseverfahren, die Anwendung des Abführschemas, die ASA-Klassifikation und die Anzahl der Medikamente. Der Determinationskoeffizient R^2 betrug 0,310.

Tab. 28: Koeffizienten Regressionsmodell VD ICU:

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Sig.
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	
1	(Konstante)	6,296	1,258	<,001
	Narkoseverfahren AA + PDK	0,423	0,475	0,375
	LSK OP-Vorgehensweise	-0,078	0,925	0,933
	Anzahl Vorerkrankungen	0,052	0,298	0,861
	Abführschema	-2,495	0,486	<,001
	Anzahl Medikamente	0,106	0,302	0,726
	ASA Klassifikation	0,516	0,609	0,4

Die Anwendung des Abführschemas mit einem p Wert von $< 0,01$ führte zu einer signifikanten Verkürzung des Zeitraums zur Verlegung von der Intensivstation um 2,495 Tage.

3.8.2 Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme mittels Histogramm und P-P-Plot

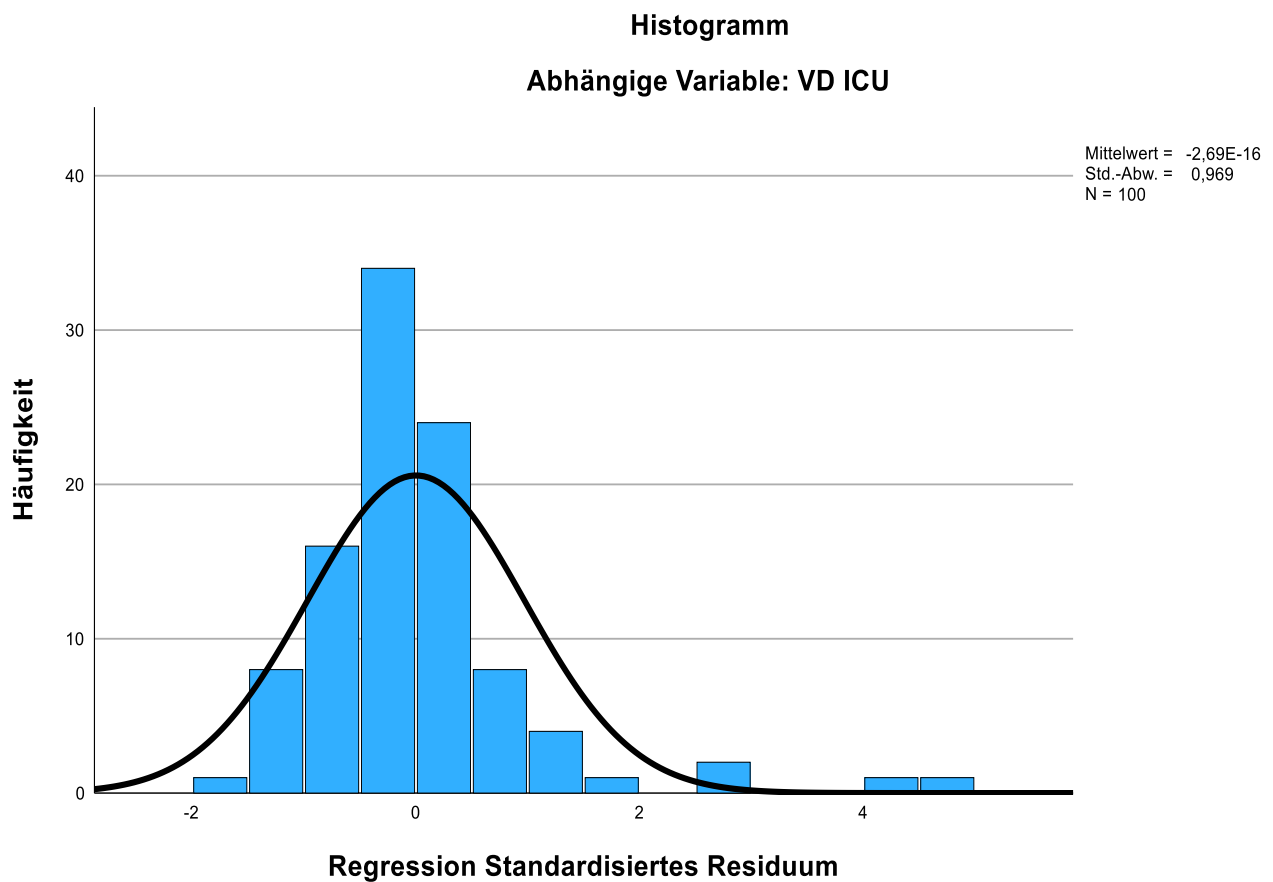


Abb. 3: Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme. Abhängige Variable : Verweildauer Intensivstation (VD ICU)

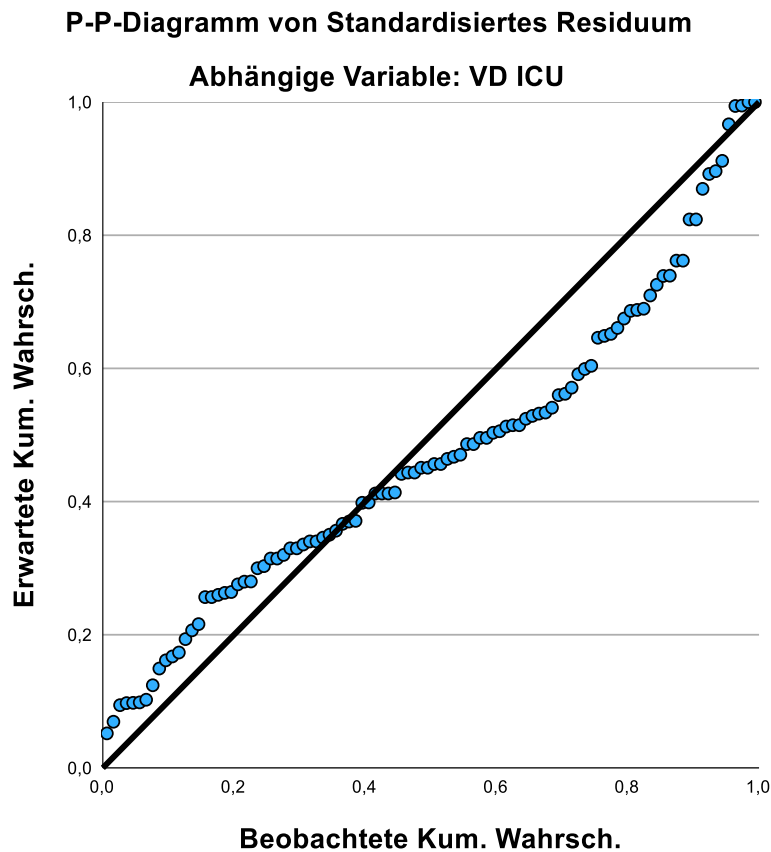


Abb. 4: P-P-Diagramm des standardisierten Residuums. Abhängige Variable : Verweildauer Intensivstation (VD ICU)

3.9 Krankenhausverweildauer Gruppe A und B in Tagen

Die Krankenhausverweildauer bezieht sich auf den Zeitpunkt der präoperativen stationären Aufnahme bis zur Entlassung des Patienten und wird im Folgenden tabellarisch veranschaulicht.

Tab. 29: Krankenhausverweildauer Gruppe A und B

Gruppe	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Gruppe A	26,5	23	13,29	10	72
Gruppe B	18,52	16,5	9,53	4	49

Der Mittelwert der Krankenhausverweildauer belief sich in Gruppe A auf 26,5 Tage und in der Gruppe B auf 18,52 Tage. Statistisch lag mit $p = 0,0009$ eine Signifikanz vor.

3.9.1 Regressions-Modell: VD Klinik

Die abhängige Variable Zeit bis Entlassung aus der Klinik wurde mit Hilfe folgender Einflussvariablen modelliert. Die OP-Vorgehensweise, das Narkoseverfahren, die Anwendung des Abführschemas, die ASA-Klassifikation und die die Anzahl der Medikamente. Der Determinationskoeffizient R^2 betrug 0,214.

Tab. 30: Koeffizienten Regressionsmodell VD Klinik

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Sig.
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	
1	(Konstante)	17,261	6,297	0,007
	Narkoseverfahren AA+ PDK	2,743	2,376	0,251
	LSK OP-Vorgehensweise	-5,307	4,627	0,254
	Anzahl Vorerkrankungen	-2,091	1,49	0,164
	Abführschema	-6,662	2,432	0,007
	Anzahl Medikamente	-0,043	1,514	0,977
	ASA Klassifikation	8,318	3,05	0,008

Bei der Anwendung des Abführschemas mit einem p Wert von $< 0,01$ lässt sich eine signifikante Verkürzung des Zeitraums zur Entlassung aus dem Krankenhaus ermitteln.

Bei einem hohen ASA Wert stieg der Aufenthalt allerdings signifikant mit einem p Wert von $< 0,01$.

3.9.2 Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme mittels Histogramm und P-P-Plot

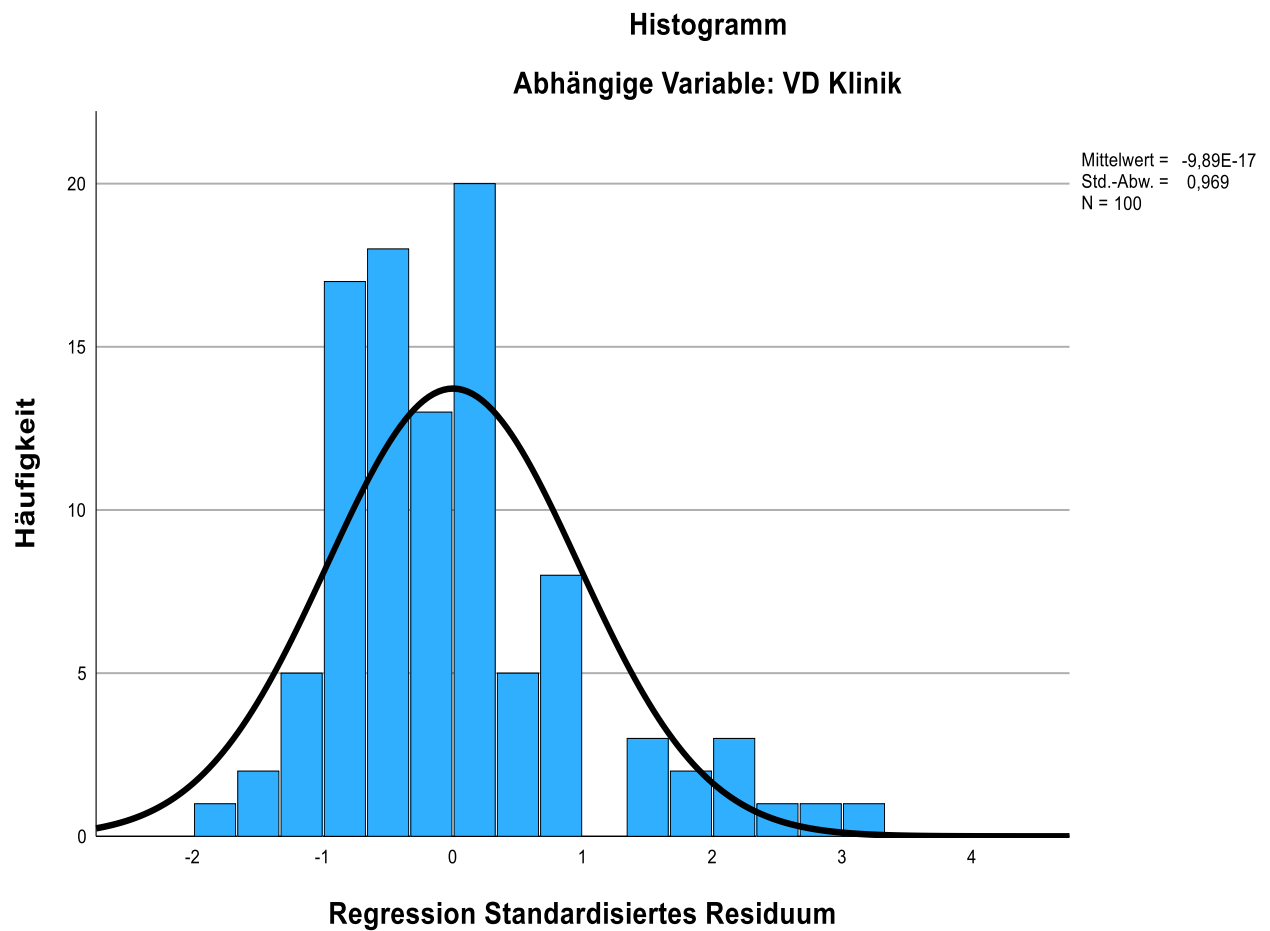


Abb. 5: Graphische Überprüfung der Normalverteilungsannahme. Abhängige Variable : Verweildauer (VD) Krankenhaus

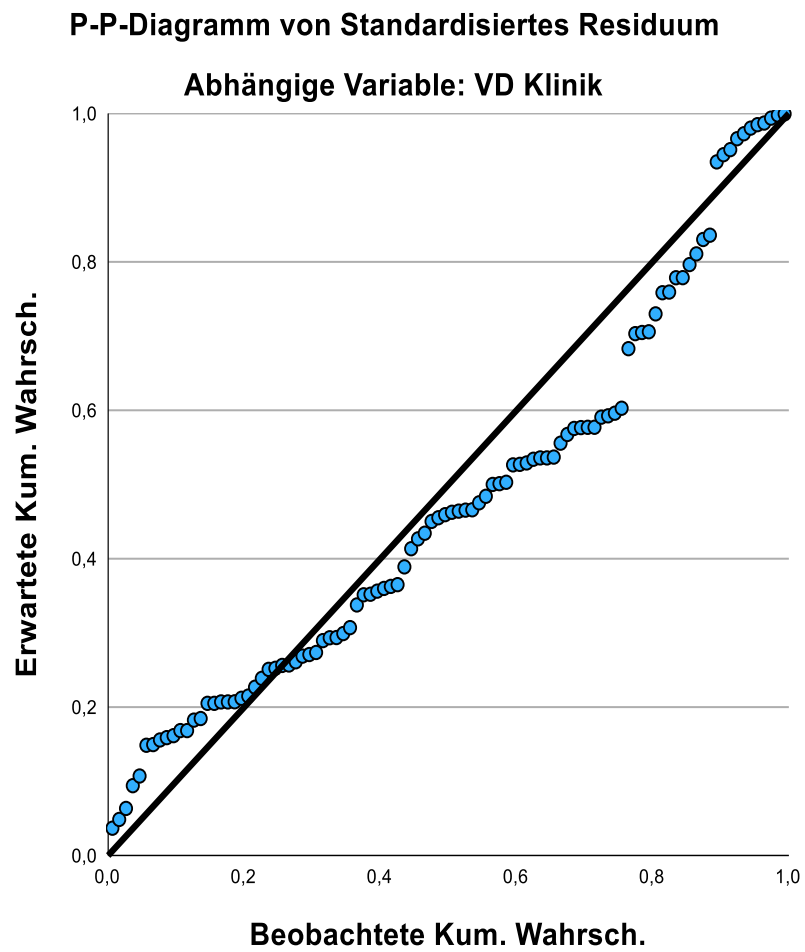


Abb. 6: P-P-Diagramm des standardisierten Residuums. Abhängige Variable: Verweildauer (VD) Krankenhaus

4 Diskussion

4.1 Aktuelle Prophylaxe-und Therapie-Strategien

Das im Rahmen der Untersuchung angewendete Abführschema besteht aus der stufenweisen Kombination verschiedener Substanzklassen. Zum Einsatz kommen Prokinetika (Metoclopramid, Neostigmin und Erythromycin), ein peripherer μ -Opioidrezeptor-Antagonist (Methylnaltrexon) und hydragoge Laxatien (Na-Picosulfat und Biscodyl). Es erfolgt die Kombination von Präparaten innerhalb einer Substanzklasse und die Kombination von Präparaten aus verschiedenen Substanzklassen. Darüber hinaus kommt es zu der Anwendung von erweiterten Maßnahmen, in Form eines PDK oder der Anwendung rektaler Applikationen. Im Folgenden wird dargestellt welche Ergebnisse aus anderen Studien vorliegen, die eine Monotherapie, eine kombinierte Therapie und erweiterte Maßnahmen für die Prophylaxe und Therapie der postoperativen Darmatonie untersucht haben.

Eine gestörte gastrointestinale Funktion ist ein häufiges Problem nach kolorektalen Eingriffen und stellt nach wie vor eine ungelöste Herausforderung dar (Chapman et al., 2021). Trotz der Implementierung von Erholungsprotokollen tritt ein PPOI mit einer Inzidenz von 10-30% auf. Bereits 2015 definierte die Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland eine Forschungspriorität zur Prävention und Behandlung von postoperativen Komplikationen in der Kolorektalchirurgie. In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene Interventionen und Prophylaxe-Strategien analysiert, aber nur wenige haben zu einem wesentlichen Vorteil für die Patienten geführt (Chapman et al., 2021). Aktuell existiert keine einheitlich verwendete Terminologie die exakt zwischen einer obligatorischen GI-Dysfunktion und einem PPOI unterscheidet (Vather et al., 2014). Eine einheitliche Definition ist erforderlich, um aussagekräftige Vergleiche zwischen Studien zu ermöglichen und Strategien zur Verhinderung von PPOI zu beurteilen (Wolthuis et al., 2016). Die veröffentlichten Daten über die postoperative gastrointestinale Funktion sind inkonsistent und zeigen einen hohen Anteil an fehlender Validität (Chapman et al., 2018). Durch das Fehlen von methodischen Voraussetzungen und das unvollständige Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, kann es folglich nur langsame Fortschritte in der Erforschung der POI geben (Chapman et al., 2018). Es bleibt also eine Herausforderung geeignete Maßnahmen für die klinische Umsetzung von Therapie und Prophylaxe-Maßnahmen zu

identifizieren. Viele unterschiedliche Ansätze unterstreichen den Bedarf an klaren Empfehlungen und Beweisen. Es bleibt die Forderung bestehen, eine klinisch relevante und einheitliche Bezeichnung für POI und PPOI zu etablieren. Gleichmaßen wird die Entwicklung zentraler Messinstrumente und der Risikovorhersage, eine Vertiefung des Verständnisses der pathologischen Mechanismen und die Entwicklung gezielter Therapien, basierend auf den gewonnenen Ergebnissen, gefordert (Wessels et al., 2020).

Die bisherigen erfolgreichsten Maßnahmen gegen eine postoperative gastrointestinale Dysfunktion sind die verbreitete Einführung der minimalinvasiven Chirurgie und die Entwicklung evidenzbasierter Genesungsprotokolle der Enhanced Recovery after Surgery (Chapman et al., 2021). Mit der zunehmenden Einführung von Richtlinien der ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) ist der wissenschaftliche Fokus wieder auf die Optimierung der Rekonvaleszenz nach Operationen gerückt (Dudi-Venkata et al., 2020). Durch die Implementierung von ERAS-Programmen versucht man durch eine multimodale Strategie die Verbesserung der Genesung nach kolorektalen Eingriffen zu erreichen. Sie beziehen sich auf die präoperativen, perioperativen und postoperativen Aspekte der Patientenversorgung (Gustavson et al., 2018). Die ERAS-Leitlinien sind multimodale und evidenzbasierte Betreuungspfade, die darauf abzielen, die Genesung von Patienten, die sich einer kolorektalen Operation unterziehen, zu beschleunigen. Sie zielen auf die Reduktion einer chirurgischen Stressreaktion, die Verkürzung der Krankenhausverweildauer und die Verringerung von Kosten ab (Kehlet und Wilmore, 2008). Eine Säule der ERAS-Protokolle ist inzwischen die Verwendung von minimalinvasiven chirurgischen Techniken. Die Einführung der ERAS-Protokolle und die Umstellung von offenen chirurgischen auf minimalinvasive Zugänge entwickelte sich parallel (Mazzotta et al. 2020). Wichtig für die Umsetzung der ERAS-Protokolle sind detaillierte Behandlungspfade. Die Einhaltung der Richtlinien und die Zusammenarbeit durch ein multidisziplinäres Team ist essentiell für den Erfolg des Programms (Gustavson et al., 2018).

Ein minimalinvasiver Zugang reduziert signifikant das Sterberisiko, kardiorespiratorische Komplikationen und venöse Thromboembolien (Mamidanna, 2012). Im Gegensatz zu den offenen Operationsverfahren, ist die laparoskopische Chirurgie mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung eines verlängerten Ileus verbunden (Moghadamyeghaneh et al.,

2016). In einer 2016 durchgeführten kanadischen Studie wurden 609 Patienten mit kolorektaler Resektionsoperation vor, und 419 Patienten nach der Implementierung der ERAS-Protokolle untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich unter den ERAS-Protokollen inklusive minimalinvasiver Operationstechnik die Krankenhausverweildauer und die postoperativen Komplikationen signifikant reduzierten (Louise et al., 2016). Das kleinere Trauma eines minimalinvasiven Zugangs verursacht zwar auch eine immunologische Antwort, diese scheint aber proportional geringer zu sein als bei offen durchgeführten Operationen. Darüber hinaus besteht eine Verbesserung der Kosmetik und es kommt zu einer schnelleren funktionellen Regeneration der Patienten (Novitsky et al., 2004). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2018 wurden von Wang et al. 176 Patienten, die sich einer rechtsseitigen Hemikolektomie unterziehen mussten, in zwei Kategorien unterteilt. Die eine Kategorie war eine offene Durchführung des Eingriffs (n=90) und die andere Kategorie war eine minimalinvasive Ausführung (n=86). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach einem minimalinvasiven Eingriff eine signifikant schnellere Genesung und einen verbesserten Erhalt der Immunfunktion hatten. Ein Beweis, dass sich das minimalinvasive Verfahren positiv auf den Zeitpunkt der ersten Defäkation, der Wiederaufnahme und der 30-Tage-Mortalität auswirkt, konnte nicht erbracht werden (Wang et al., 2018). In einer Studie aus dem Jahr 2021 konnten Song et al. in einer prospektiven, multizentrischen Studie mit einer Stichprobengröße von n=1840 zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit bei einem offenen abdominalen chirurgischen Eingriff ein PPOI zu entwickeln mit jedem Zentimeter Inzisionslänge um 10% und die Verzögerung des ersten Stuhlgangs mit jedem Zentimeter Inzisionslänge um 2% steigen. Die Inzisionslänge ist abhängig vom chirurgischen Organ, der Anastomosen-Anzahl und der Dauer des Eingriffs. Folglich lag die Inzidenz eines PPOI mit 17,8% in der Magenchirurgie am höchsten, gefolgt von Pankreas- und Duodenum-Eingriffen mit 15,4% und kolorektalen Operationen mit 13,2%. Diese Daten legen nahe, dass die Unterbrechung der Darmkontinuität möglicherweise eine Rolle bei der Rekonvaleszenz der Darmfunktion spielt. Die Rekonvaleszenz der Darmmotilität und die Toleranz einer enteralen Nahrungsaufnahme erfolgten früher, je kürzer die Inzisionslänge war (Song et al., 2021).

Die Kombination von ERAS-Protokollen und einem minimalinvasiven chirurgischen Zugang hat in der Rektum-Chirurgie zu einer Verbesserung der Erholungsparameter, zu ei-

ner Reduktion der Inzidenz von PPOI und zu einer signifikanten Verkürzung der Krankenhausverweildauer geführt (Kocain et al., 2021). Dies zeigten Kocain et al. bereits 2020 in einer retrospektiven Analyse, in der minimalinvasive Rektum-Resektionen (n=110) in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die eine Gruppe wurde nach einem ERAS-Protokoll versorgt, die andere nicht. Die Patienten der ERAS-Gruppe erholten sich sowohl klinisch als auch laborchemisch signifikant schneller. Mit Ausnahme des Auftretens von PONV wies die ERAS-Gruppe eine verkürzte postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer und eine signifikant niedrigere Inzidenz eines postoperativen paralytischen Ileus auf (Kocain et al., 2020).

Ein medikamentöser Ansatz zur Prophylaxe und Therapie einer postoperativen Darmatonie ist die Anwendung von Prokinetika. Die am häufigsten verwendeten Prokinetika sind aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Motilinrezeptor-Agonisten und Dopaminrezeptor-Antagonisten. In einer Studie aus dem Jahr 2017 untersuchte man bei kritisch kranken Intensivpatienten, unter künstlicher Beatmung, die Wirkung einer Prokinetika-Kombinationstherapie aus einem Dopaminrezeptor-Antagonisten (Metoclopramid, MCP®) und einem Acetylcholinesterase-Inhibitor (Neostigmin). Insgesamt wurden 86 Patienten in drei Gruppen unterteilt und das jeweilige Magenrestvolumen (GRV) untersucht. Eine Gruppe erhielt Metoclopramid (MCP®), die zweite Gruppe erhielt Neostigmin und die dritte Gruppe eine Kombinationstherapie aus beiden Präparaten. Es zeigte sich, dass eine Kombinationstherapie mit MCP und Neostigmin das GRV bei kritisch kranken Patienten effektiver senkt, als bei einer Monotherapie (Baradari, 2017).

Eine wichtige pathophysiologische Komponente des POI (Chapman et al., 2021) ist der cholinerge entzündungshemmende Weg (CAIP). Seit seiner Erstbeschreibung in den 90er Jahren wurde viel auf dem Gebiet der Neuroimmuninteraktionen geforscht (van Beekum et al., 2021). Die bisherigen Therapieansätze sind vielfältig, es gibt allerdings nur wenige, die sich auf den CAIP konzentrieren. Hier ist als Ansatz die Applikation von Acetylcholinesterase-Inhibitoren zu evaluieren. Diese Medikamentengruppe erhöht die gastrointestinale Motilität über den CAIP (Dudi-Venkta et al., 2021). Um die medizinische Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Neostigmin und Pyridostigmin zu prüfen, wurden in einer klinischen Übersichtsarbeit 131 Arbeiten in einer Volltextanalyse ausgewertet. Es handelte sich in den betrachteten Studien immer um die Anwendung

einer Monotherapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Man kam zu der Erkenntnis, dass es an aussagekräftigen Studien für den Einsatz von Neostigmin fehlt, vor allem aus der Kolorektalchirurgie, in der die Inzidenz von POI am höchsten ist. Gegenüber Neostigmin ist die Anwendung von Pyridostigmin zwar nebenwirkungsärmer und sicherer (Nagendra et al., 2021), aber auch hier fehlen kolorektalchirurgische Studien mit großen Stichproben, um die Auswirkungen auf den CAIP zu untersuchen (Traeger et al., 2021).

Um die Effektivität des Motilinrezeptor-Agonisten Erythromycin zu validieren, wurden von Lee und Kim 2012, zehn Patienten nach einer subtotalen Gastrektomie untersucht. Die Patienten erhielten vor der Anastomose drei Kapseln mit Kolomarks in den Restmagen. Vom OP-Tag bis zum zweiten postoperativen Tag applizierte man den Patienten einmalig 200 mg Erythromycin intravenös pro Tag. Vom ersten bis zum siebten postoperativen Tag wurde mit seriellen Röntgenaufnahmen die Menge an Kolomark im Magen, der Magenpassage, im Rektum und im Stuhl dargestellt. Die zu vergleichende Kontrollgruppe wies 14 Patienten auf. Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Kolomarken festgestellt werden, die am dritten postoperativen Tag den Magen passierte. So lässt sich schlussfolgern, dass die intravenöse Applikation von Erythromycin die Magenentleerung beschleunigt, sich aber nicht positiv auf die Gesamtmotilität des Gastrointestinaltrakts bei subtotal gastrektomierten Patienten auswirkt (Lee und Kim, 2012). Die Eastern Association for the Surgery of Trauma hatte 2019 durch eine Arbeitsgruppe die Wirksamkeit von Erythromycin und Metoclopramid und einer frühen enteralen Ernährung (EEN) bei der Therapie eines Ileus bei erwachsenen chirurgischen Patienten untersuchen lassen. Es wurden 45 Artikel ausgewertet. Die zu erfassenden Endpunkte waren die Rückkehr zu einer normalen gastrointestinalen Funktion, das Erreichen einer enteralen Ernährung und die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Für Metoclopramid kam man zu dem Ergebnis, dass es keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz gab. Bei Erythromycin kam man zu dem gleichen Ergebnis. Lediglich die EEN führte zu einer schnelleren Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion, erreichte eine enterale Nahrungsaufnahme und verkürzte den Krankenhausaufenthalt (Bugaev et al., 2019). Eine Studie aus der Neonatologie verglich die Anwendung von Prokinetika bei der Behandlung von oraler Nahrungsintoleranz bei Frühgeborenen. Es wurden zwei Gruppen untersucht, die Erste (n=66) erhielt den Dopaminrezeptor-Antagonisten Domperidon und die Zweite (n=84) erhielt Erythromycin. Primärer Endpunkt der Studie war das Intervall bis zur vollständigen enteralen Ernährung.

Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Domperidon und von Erythromycin gleich war (Pattarapan et al., 2021).

Viele multimodale Behandlungsstrategien zur schnelleren Rekonvaleszenz der gastrointestinalen Funktion nach operativen Eingriffen wurden untersucht. Dazu gehört die routinemäßige Anwendung verschiedener Laxativa (Gustafsson et al., 2019 und Chapman et al., 2018). Im Jahre 2020 wurde im Rahmen einer Übersichtsstudie versucht, die Richtlinien-Empfehlungen der veröffentlichten ERPs nach kolorektalen Operationen zusammenzufassen und zu systematisieren. Es wurden 37 publizierte ERPs aus 37 Studien verifiziert. Die am häufigsten durchgeführten Maßnahmen waren Laxativa auf Magnesiumbasis (48,0%), Kaugummikauen (35,1%), Alvimopan (16,2%), Laktulose (10,8%), Neostigmin (5,4%) und Bisacodyl (5,4%). Es konnte gezeigt werden, dass die ERP-Empfehlungen sehr heterogen waren. Zwar sind Laxativa die am häufigsten empfohlene Maßnahme, für die Effektivität der Anwendung gibt es allerdings, außer für die Anwendung von Alvimopan, nur schwache Belege (Nagendra et al., 2020).

Da die Effektivität von Laxativa nach kolorektalen Eingriffen unklar ist, hat die Forschungsgruppe um Nagendra et al. in einer anonymisierten Erhebung, Chirurgen nach der Häufigkeit der Verordnung von Abführmitteln, der Art der verwendeten Medikamente und falls keine Verordnung erfolgte, dem Grund für die Nichtverwendung gefragt. Es nahmen 852 Chirurgen aus 28 verschiedenen chirurgischen Gesellschaften an der Umfrage teil. Kolorektalchirurgen waren mit einem Anteil von 80% und Allgemeinchirurgen mit kolorektalem Interesse, mit einem Anteil von 20% vertreten. Von 27% der befragten Chirurgen wurden nach kolorektalen Eingriffen routinemäßig Laxativa verordnet. Am häufigsten wurden magnesiumhaltige Abführmittel (42%), Macrogol (36%) und Laktulose (22%) angewendet. Die Chirurgen, die nicht regelhaft Abführmittel verwendeten gaben dafür vielfältige Gründe an. Die meisten Chirurgen (48%) verordneten keine Laxativa weil es keine ausreichenden Belege für ihren Nutzen gibt. Die Mehrheit dieser Nichtverwender (93%) könnte die Anwendung erwägen, wenn es bessere Beläge für die Effektivität geben würde (Nugendra et al., 2020). In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden veröffentlichte Studien über die Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Abführmitteln nach chirurgischen Eingriffen untersucht. Im Rahmen von fünf randomisierten, kontrollierten Stu-

dien wurden insgesamt 416 Patienten eingeschlossen. Es gab einen signifikanten Unterschied in der Heterogenität der untersuchten Studien. Drei der fünf Studien bezogen sich auf die Anwendung von Abführmitteln nach kolorektalen Operationen (Andersen et al., 2012, Wiriyakosol et al., 2007 und Zingg et al., 2008). Die anderen Untersuchungen kommen aus der operativen Gynäkologie (Hansen et al., 2007) und aus der Leberchirurgie (Hendry et al., 2010). Die Interventionen variierten sowohl in den verabreichten Medikamenten als auch in den zu untersuchenden primären und sekundären Endpunkten. In nur einer Studie kam es zu einer Kombination von Magnesiumoxid und Disodiumphosphat (Hansen et al., 2007), die restlichen Studien beschrieben Interventionen in Form einer Monotherapie. Entweder wurde Magnesiumoxid oder Bisacodyl in unterschiedlichen Dosen und Intervallen verabreicht. Man kam zu dem Ergebnis, dass die routinemäßige postoperative Anwendung von Laxativa zu einem schnelleren ersten Stuhlgang führen kann, sie aber keinen Einfluss auf andere postoperative Parameter haben (Dudi-Venkata et al., 2020). Den eindeutigen Nutzen einer postoperativen Anwendung von Laxantien untersuchte eine australische Forschungsgruppe im Royal Adelaide Hospital. Die Anzahl der untersuchten Patienten, die einer elektiven kolorektalen Resektion oder einer Stoma-Anlage oder Stoma-Rückverlegung unterzogen wurden, betrug 170. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt eine normale postoperative Versorgung, die andere Hälfte erhielt orales Coloxyl®, ein Kombinationspräparat aus Sennes und Macrogol und bei rechtsseitigen Operationen zusätzlich einen Einlauf mit Natriumphosphat. Das Intervall zwischen Operation und der ersten Defäkation und die Verträglichkeit von oraler Nahrung ohne Erbrechen für 24 Stunden waren die zu erfassenden primären Endpunkte. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten eines PPOI, die Krankenhausverweildauer und das Auftreten postoperativer Komplikationen. Die Ergebnisse zeigten, dass die primären Endpunkte in der Laxantien-Gruppe signifikant niedriger waren als in der Kontrollgruppe, ebenso sank die Inzidenz eines PPOI. Somit konnte gezeigt werden, dass mit einer routinemäßigen Verwendung von multimodalen Laxantien eine schnellere Erholung des Gastrointestinaltrakts nach elektiven kolorektalen Eingriffen erreicht werden kann. Auf die Krankenhausverweildauer oder das Auftreten von postoperativen Komplikationen hatte die Verwendung keinen Einfluss (Dudi-Venkata, 2021).

Einer der multifaktoriellen Gründe für das Auftreten einer postoperativen Darmatonie ist die Verwendung von Opiaten. Das Entstehen einer Opioid-Induzierten Obstipation (OIC)

beruht dabei auf zwei Mechanismen. Zum einem wird der peristaltische Reflex gehemmt, was zu einer längeren Verweildauer des Darminhaltes und erhöhtem Flüssigkeitsentzug führt, was wiederum den zu transportierenden Stuhl verhärtet. Zum anderen wird die gastrointestinale Sekretion gehemmt. Da es aber keine einheitliche Definition, nur unspezifische Diagnosecodes und Erfassungswerkzeuge gibt, ist genaue Prävalenz der OIC schwierig zu definieren (Wittbrodt et al., 2018). Das Auftreten einer opioidinduzierten Darmatonie wurde in einer im Jahr 2018 durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie über die Premier Healthcare Datenbank von Wittbrodt et al. untersucht. Sie umfasste 836386 in Frage kommende Patienten und untersuchte alle volljährigen Patienten, denen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine totale Hüft- bzw. Knie- Prothese implantiert wurde und die zur postoperativen Analgesie ein Opioid-Analgetikum erhielten. Von den betrachteten Patienten erhielten 94,4% (789613) ein Opioid während ihres Krankenhausaufenthaltes. 788448 (94,3%) Patienten erfüllten die oben genannten Kriterien zur Aufnahme in die Analyse. Bei 5,2% (40891) der Patienten trat eine OIC auf. Bei der Auswertung konnte untermauert werden, dass das Auftreten einer OIC mit einer erhöhten Ressourcennutzung und höheren Kosten vergesellschaftet war. Allerdings ist die Detektion der Prävalenz einer Opioid-induzierten Obstipation problematisch, da es keine einheitliche Definition, Dokumentation oder Erfassungsinstrumente für eine postoperative Verstopfung gibt (Wittbrodt et al., 2018). Wittbrodt et al. fordern in diesem Zusammenhang zusätzliche Studien, um zu beweisen, dass Strategien zur Reduktion des Auftretens einer OIC auch zur Verringerung der Kosten führen.

Die Anwendung von peripher wirkenden μ -Opioidrezeptor-Antagonisten blockiert die periphere Wirkung von Opioiden im Gastrointestinaltrakt und erhält die analgetische Wirkung im zentralen Nervensystem. Subkutanen Methylnaltrexon (Relistor®) ist zur Behandlung einer OIC zugelassen. Initial nur für palliativmedizinische Patienten, anschließend auch zur Behandlung von OIC bei chronischen Schmerzpatienten (Pract et al., 2018). Obwohl nicht zur Therapie des POI zugelassen, haben Studien bewiesen, dass es unerwünschte Opioid-induzierte Nebenwirkungen wirksam aufhebt. Da es eine hohe Inkonsistenz bei den betrachteten Studien gibt, sind neue Studiendesigns zur Prüfung der Wirksamkeit von Methylnaltrexon in der Behandlung oder Prophylaxe des POI gefordert (Chamie et al., 2020). Ein in den USA ausschließlich zur kurzfristigen Therapie des postoperativen Ileus

zugelassener peripher wirkender μ -Rezeptorantagonist ist Alvimopan (Nair, 2016). Wegen der signifikanten Häufigkeit von Myokardischämien ist das Medikament in Deutschland nicht zugelassen. Im Rahmen eines ERAS-Protokoll führt die postoperative Therapie mit Alvimopan nach kolorektaler Resektion zu einer signifikanten Verkürzung der Rekonvaleszenzzeit der Funktion des MDT und einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts (Brown et al., 2022).

Betrachtet man die ERAS-Protokolle so ist neben den medikamentösen Ansätzen die Epiduralanästhesie Bestandteil des ERAS Programms für offen durchgeführte kolorektale Eingriffe (Borzellino et al., 2016). Es wird vermutet, dass die EPA zu einer verbesserten Schmerz- und Stresskontrolle beiträgt und somit kardiovaskuläre und infektiologische Komplikationen verringert (Freise et al., 2011). Bei offenen Eingriffen zeigte die EPA eine verbesserte Schmerzkontrolle, hatte aber keinen positiven Einfluss auf die postoperative Verweildauer und die Komplikationsrate im Vergleich zu alternativen analgetischen Konzepten (Hughes et al., 2011). Die Etablierung von laparoskopischen Techniken in der kolorektalen Chirurgie hat sich als sichere Alternative zu offenen Operationsverfahren erwiesen, reduziert die postoperativen Schmerzen und das Auftreten eines POI, was einen positiven Effekt auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts haben kann (Lee et al., 2009). Die Anwendung einer EPA bei der Anwendung nach einer laparoskopischen kolorektalen Operation hatte keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (Khan, 2013). Guay et al. untersuchten in einer Auswertung von RCTs erwachsene Patienten, Alter über 16 Jahre, die sich einer offenen oder laparoskopischen Operation unterzogen. Alle Patienten erhielten eine EPA in Kombination zu einer Allgemeinanästhesie, die zur postoperativen Analgesie weitergeführt wurde. Die Eckpunkte der Auswertung waren die postoperative Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion gemessen an der Zeit bis zum ersten Flatus, der Zeit bis zum ersten Stuhlgang, das Auftreten von Erbrechen, die Häufigkeit eines Anastomosenlecks und die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Die Analyse von 22 Studien mit 1138 Patienten zeigte, dass EPA mittels Lokalanästhetikum das Zeitintervall bis zum ersten Flatus verkürzt. Die verkürzte Zeit bis zum ersten Stuhlgang wurde in 28 Arbeiten mit 1559 Patienten nachgewiesen. Zu den Eckpunkten Erbrechen (22 Studien mit 1154 Patienten) oder Anastomosenleck (17 Studien mit 848 Patienten) konnte kein Unterschied ermittelt werden. Für offene chirurgische Verfahren konnte in 30 Studien mit 2598 Patienten festgestellt werden, dass die EPA die Dauer des Krankenhausaufenthalts

verkürzt. Bis auf den Nachweis der schnelleren Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion mit einer hohen Qualität der Evidenz, wurde die Qualität der Evidenz der restlichen Ergebnisse allerdings als moderat bis sehr niedrig eingestuft (Guay et al., 2016). Die Wichtigkeit der EPA im Rahmen der ERAS- Programme nach einem laparoskopischen kolorektalen Eingriff, wurde 2016 von Borzellino et al. untersucht. In einer Metaanalyse wurden fünf randomisierte klinische Studien ausgewertet. Es wurden 168 Patienten mit EPA und 163 Patienten mit alternativen analgetischen Verfahren verglichen, die einer kolorektalen laparoskopischen Resektionsoperation unterzogen wurden. Bei den Resultaten zeigte sich ein längerer Krankenhausaufenthalt in der EPA-Gruppe. Die postoperativen Komplikationen oder die Wiederaufnahmeraten zeigten in den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. So kam man zu dem Ergebniss, dass die EPA bei einem laparoskopischen kolorektalen Eingriff keinen zusätzlichen Nutzen hat (Borzellino et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine randomisierte klinische Studie aus dem Jahr 2017. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 79 Patienten nach minimalinvasiven kolorektalen Operationen in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe (n=38) erhielt eine EPA, die zweite Gruppe (n=41) erhielten eine konventionelle intravenöse analgetische Therapie. Die Ergebnisse zeigten, dass es in der EPA-Gruppe zu einem erhöhten Narkotika-Verbrauch kam und häufiger zu hypotensiven Kreislaufzuständen. Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer, das Zeitintervall bis zur ersten oralen Nahrungsaufnahme und die Gesamtkosten zeigten keine Unterschiede. Man kam zu dem Schluss, dass eine EPA keinen zusätzlichen klinischen Nutzen hat (Hanna et al., 2017). Ein weiterer Hinweis für eine eingeschränkte funktionelle Erholung im Rahmen einer EPA zeigte sich in der Analyse von 513 Patienten, die nach einem kolorektalen Eingriff eine Analgesie mittels postoperativer EPA erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht und die EDA unabhängige Risikofaktoren für einen postoperativen Harnverhalt waren (Grass et al., 2017). In einer retrospektiven Kohortenstudie der Universität Washington wurden 2018 insgesamt 1006 kolonchirurgische Patienten (n=815 mit EPA und n=191 ohne EPA) eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine multimodale Opioid-sparende postoperative Analgesie. Es zeigte sich kein Unterschied in der Aufenthaltsdauer zwischen den Patienten, die eine thorakale Epiduralanalgesie erhielten und denen, die keine erhielten. Ergänzend führte die zusätzliche Epiduralanalgesie zu keinem signifikanten Un-

terschied in der Aufenthaltsdauer, unabhängig vom offenen (n=362) oder laparoskopischen (n=644) Verfahren. Ebenso konnte kein Unterschied im Morphinäquivalentverbrauch in den ersten 48 Stunden zwischen Patienten, die eine Epiduralanalgesie erhielten, und denen, die keine erhielten, nachgewiesen werden (Rosen et al., 2018). Somit wird der Vorteil der Verwendung einer EPA in der kolorektalen Chirurgie sowohl für die offenen als auch für die minimalinvasiven Operationstechniken in Frage gestellt.

4.2 Ausblicke auf zukünftige Therapie-Optionen

Im Hinblick auf zukünftige Behandlungsoptionen lässt sich folgendes feststellen. Der Ansatz einer Therapie in Bezug auf die Pathophysiologie des POI, basierend auf einer postoperativen Entzündungsreaktion, ist wichtig. Der genaue Verlauf beim Menschen ist jedoch noch nicht vollständig geklärt und verstanden, denn die meisten Ergebnisse stammen von Tiermodellen (Wells et al., 2021). Jüngere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Aktivierung des CAIP sowohl über eine Stimulation des Vagusnervs (VNS) als auch pharmakologisch mit 5-HT₄ Agonisten wie Prucalopride zu einer reduzierten Entzündungsreaktion führt (Wells et al., 2021). Die präoperative Applikation von Prucalopride verkürzt den POI bei Menschen und im Mausmodell und sollte als Behandlungsoption des POI weiter untersucht werden (Stakenborg et al., 2019, Mazotta et al., 2020). Die Stimulation des N. vagus kann zervikal oder abdominell erfolgen. Die Wirkung von VNS wurde für den POI und die Lipopolysaccharid-(LPS)-induzierte Sepsis untersucht. Der Serumspiegel des LPS-induzierten Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) konnte signifikant reduziert werden. Im Mausmodell wurde der Darmtransit signifikant verbessert und beim Menschen verringerte sich die LPS-induzierte-Interleukin Produktion (IL6 und IL8) im Vollblut (Stakenborg et al., 2021). Das antiinflammatorische Potential der VNS wird zunehmend fokussiert und kann zu neuen therapeutischen Ansätzen führen (van Beekum et al., 2021). Neuste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die allgemeine Annahme, dass es postoperativ nicht zu einer Lähmung des Gastrointestinal-Traktes kommt, kritisch zu hinterfragen ist. Vielmehr ergibt sich die Dysfunktion wahrscheinlich durch eine Hyperaktivität des distalen Dickdarms. Man geht davon aus, dass die postoperative elektromechanische Aktivität des Gastrointestinal-Trakts nicht zum Erliegen kommt, sondern irregulär abläuft (Wells et al., 2019). Eine vor kurzem durchgeführte Studie konnte per High-Resolution-Manometrie zeigen, dass das distale Kolon nach einem chirurgischen Eingriff hyperaktiv

wird und so zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Kolontransits führt (Vather et al., 2018). Es wird gefordert, dass eine Charakterisierung der postoperativen Motilitätsveränderungen und der Beitrag der Hyperaktivität des diastalen Kolons zu der Entwicklung eines POI und PPOI weiter erforscht werden muss (Wells et al., 2019). Die postoperative Entzündungsreaktion ist beim Menschen nicht vollständig geklärt. Die meisten Erkenntnisse stammen aus Tiermodellen. Hier wird die Forderung geäußert, dass die Forschung in Zukunft die zugrundeliegenden Dysmotilitätsmuster untersuchen sollte um Biomarker zur Diagnose, Überwachung und Risikoeinschätzung eines Ileus zu identifizieren (Wells et al., 2021). Mehrere innovative Techniken wurden kürzlich entwickelt, darunter die ambulante HR-Kolon-Manometrie zur Aufzeichnung der gastrointestinalen Motilität (Wells et al., 2019). Eine MRT-Untersuchung des Darms liefert funktionelle Informationen über die Darmpassage. Die Visualisierung einer verminderten Peristaltik kann die Beurteilung der funktionellen Auswirkungen von vermuteten Darmadhäsionen oder Stenosen verbessern (Heye et al., 2012). Die von Erickson et al. 2020 veröffentlichte Studie beschreibt die Elektrokolonographietechnik als kostengünstige Möglichkeit die Kolonmotilität auf nichtinvasive Weise zuverlässig zu messen. Die Forschungsgruppe geht davon aus, dass die Elektrokolonographie zur Überwachung des Verlaufs eines postoperativen Ileus und zur genaueren Diagnose abnormaler Bewegungsmuster des Dickdarms bei Patienten mithelfen könnte (Erickson et al., 2020).

4.3 Schlussfolgerungen

Folglich lässt sich sagen, dass trotz der Etablierung von ERAS-Protokollen und der Einführung der minimalinvasiven Kolorektalchirurgie die Inzidenz des POI weiterhin ein gravierendes Problem für Patienten und die Gesellschaft darstellt. Durch fehlende einheitliche Definitionen und inhomogene Therapieansätze ist die aktuelle Studienlage inkonsistent und zeigt deutlich, dass in der Zukunft mehr Konsensuntersuchungen erforderlich sind, um evidenzbasierte Behandlungsstrategien zur Verfügung zu stellen. Die bisherigen Studien waren in der Regel auf medikamentöse Monotherapien ausgelegt. Bei nur Wenigen kam es zur Kombination verschiedener Substanzklassen oder zur Kombination von Präparaten aus einer Substanzklasse. Hansen et al. haben mit der Kombination von Magnesiumoxid und Dinatriumphosphat gezeigt, dass das Zeitintervall zum ersten postoperativen Zeitpunkt und der postoperative Krankenhausaufenthalt verkürzt werden konnten. Baradari

et al. zeigten, dass eine Kombinationstherapie aus Neostigmin und MCP® die GRV bei kritisch kranken Patienten effektiver senken als in einer Monotherapie. Dudi-Venkata et al. bewiesen, dass eine Kombinationstherapie mittels Coloxyl® (Sennes und Macrogol) zu einem schnelleren ersten postoperativen Stuhlgang und zu einer verbesserten Verträglichkeit oraler Nahrung führte. Diese Kombinationskonzepte wurden in der von uns durchgeführten Untersuchung aufgenommen und im Rahmen einer Pilotstudie erweitert. Im Gegensatz zum nicht standardisierten Vorgehen wurde nicht nur das Antiobstipationsregime, sondern auch der Einsatz der Opiode vereinheitlicht. PDKs wurden ausschließlich mit Sufentanil bestückt und alle systemischen Opiode auf Oxycodon umgestellt. Die Fragestellung dieser Untersuchung war es, ob ein standardisiertes Abführschema das Auftreten einer postoperativen Darmatonie und POI positiv beeinflussen kann. Dazu wurden 100 Patienten, die einer kolorektalen Resektionsoperation unterzogen wurden und postoperativ auf die ICU übernommen wurden, eingeschlossen und zunächst in zwei gleichgroße Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe (Gruppe A) enthielt 50 Patienten, die vor der Einführung des Stufenschemas operiert wurden und zur Behandlung einer postoperativen Darmatonie lediglich eine nicht vereinheitlichte Bedarfsmedikation erhielten. Die zweite Gruppe (Gruppe B) bestand aus 50 Patienten, die mit dem standardisierten Stufenschema versorgt wurden. Es wurden drei Endpunkte festgelegt: Zeitpunkt der ersten Defäkation postoperativ, postoperative Verweildauer auf der Intensivstation und die gesamte Krankenhausverweildauer. In den demographischen Parametern Alter, Größe, Gewicht und BMI gab es keine signifikanten Unterschiede. Allein in der Abschätzung des perioperativen Risikos anhand der ASA-Klassifikation lag mit einem p Wert von 0,02 eine signifikante Abweichung vor.

In Gruppe B kam es zu einer signifikanten Verkürzung in allen Endpunkten. Bei den beiden Gruppen gab es allerdings keine einheitlichen OP-Verfahren. In Gruppe A wurden alle Patienten mittels eines offenen chirurgischen Zugangs operiert, wohingegen in Gruppe B bei 11 Patienten (22%) eine laparoskopische Operation durchgeführt wurde. Auch war der Anteil an EPA in der Gruppe B höher (64%) als in Gruppe A (34%). Wie im Vorfeld beschrieben, ist es ist bewiesen, dass die Verwendung eines minimalinvasiven Zugangs die Inzidenz eines POI senkt und die Genesung beschleunigt. ERAS-Protokolle mit minimalinvasiven chirurgischen Zugängen, führen zu einer schnelleren klinischen und laborchemi-

schen Genesung der Patienten und zur Reduktion der Krankenhausverweildauer und eines POI bzw. PPOI. Der Einsatz einer EPA ist in der Kolorektalchirurgie vor allem für die Anwendung bei laparoskopischen Operationen umstritten, führt aber zumindest bei offenen Eingriffen zu einer schnelleren Wiedererlangung der Peristaltik. Um den Anteil des Stufenschemas an den Ergebnissen zu prüfen, haben wir daraufhin in den Gruppen nur die Patienten gegenübergestellt, die offen operiert wurden und keine EPA erhielten. In Gruppe A waren das 32 Patienten und in Gruppe B Weitere 15 Patienten. In dem direkten Vergleich kann man erkennen, dass im Mittel die Patienten in der Gruppe B schneller abführen und eine verkürzte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im gesamten Krankenhausaufenthalt haben.

Da es große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Patientencharakteristika gab, wurde zur Untersuchung des Einflusses der einzelnen Parameter auf die Ergebnisse eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Bei der Analyse des Zeitraums bis zur ersten postoperativen Defäkation könnte man bei der Betrachtung der Koeffizienten davon ausgehen, dass das Intervall zum ersten postoperativen Abführzeitpunkt durch die Durchführung einer Allgemeinanästhesie in Kombination mit einem Peridural-Katheter, der Anwendung eines laparoskopischen Operationsverfahrens, der Anzahl der Vorerkrankungen und dem Einsatz des Abführschemas verkürzt wurde. Dies würde sich mit den Ergebnissen von Chapman et al., 2021, Kocain et al., 2021 und Moghadamyeghaneh et al., 2016 im Bezug auf die Durchführung eines minimalinvasiven Operationsverfahren als erfolgreiche Maßnahme gegen eine postoperative gastrointestinale Dysfunktion decken. Für das Narkoseverfahren, die OP Vorgehensweise und die Anzahl der Vorerkrankungen lagen allerdings keine signifikanten Ergebnisse vor. Somit konnte für diese Parameter kein Effekt nachgewiesen werden. Dass die Anwendung des Vollnarkoseverfahrens mit EPA keinen definitiven Nutzen in der kolorektalen Chirurgie spielt, stimmt somit mit den Ergebnissen von Guay et al., 2016, Borzellino et al. und 2016 Hanna et al., 2017 überein. Bei der Anwendung des Abführschemas mit einem p Wert von $< 0,01$ lag eine signifikante Verkürzung des Zeitraums zur ersten postoperativen Defäkation um 2,225 Tagen vor.

Im Hinblick auf das Intervall bis zur Verlegung von der Intensivstation, könnte man anhand der Koeffizienten darauf schließen, dass der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation sowohl von dem laparoskopischen Operationsverfahren als auch durch den Einsatz des Abführschemas verkürzt wurde. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Effekt für das OP-Verfahren nachgewiesen werden. Allein die Anwendung des Abführschemas mit einem p Wert von $< 0,01$ führte zu einer signifikanten Verkürzung des Zeitraums bis zur Verlegung von der Intensivstation um 2,495 Tage.

Das letzte zu betrachtende Ereignis war das Zeitintervall bis zu der Entlassung aus der Klinik. Hierbei könnten die Koeffizienten vermuten lassen, dass das Intervall zur Entlassung aus der Klinik von der Anwendung eines laparoskopischen Operationsverfahrens, der Anzahl der Vorerkrankungen und dem Einsatz des Abführschemas verkürzt wurde. Auch in diesem Modell lässt sich bei dem OP-Verfahren und der Anzahl der Vorerkrankungen keine signifikante Verkürzung des Zeitraums zur Entlassung aus dem Krankenhaus nachweisen. Die Anwendung des Abführschemas mit einem p Wert von $< 0,01$ führte zu einer signifikanten Verkürzung des Zeitraums bis zur Entlassung aus der Klinik um 6,662 Tage.

Für die Einflussnahme der Anzahl an Vorerkrankungen kann man abschließend sagen, dass sich gemäß den Koeffizienten die Zeit bis zur ersten postoperativen Defäkation und bis zu der Entlassung aus der Klinik, bei einer höheren Anzahl an Vorerkrankungen verkürzt. Allerdings sind die Koeffizienten sehr niedrig und der p-Wert weit über 0.05. Somit wurde der Effekt zwar basierend auf dieser Stichprobe so geschätzt, aber es gibt wenig Evidenz dafür, dass dieser Effekt in der Gesamtpopulation wirklich existiert. Dies wird auch von den Ergebnissen von Marengoni et al., 2011 und Puth et al., 2017 unterstrichen, die nachweisen konnten, dass es eine stark positive Korrelation zwischen der Anzahl chronischer Erkrankungen und einer längeren Verweildauer in der Klinik gibt. In unseren Ergebnissen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Erhöhung der ASA Klassifikation um eine Einheit die Dauer des Aufenthalts signifikant mit einem p Wert von $< 0,01$ auf 8,318 Tage steigen lässt.

Die Anwendung des Abführschemas zeigte in unserer Untersuchung also einen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt der ersten postoperativen Defäkation, der Verweildauer auf der Intensivstation und der Verweildauer in der Klinik. Folglich bieten unsere Ergebnisse

einen ersten Anhalt für die Effektivität des Stufenschemas und zeigen, dass ein Vorgehen an Hand eines stringenten Schemas effektiver zur Prophylaxe einer postoperativen Darmatonie und der damit verbundenen Gefahr eines POI oder PPOI ist, als ein konzeptionsloses Prozedere.

4.4 Limitationen der Studie

Folgende Faktoren limitieren die Studie. Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine monozentrische Pilotstudie mit geringer Stichprobengröße. Die größte Schwachstelle ist, dass in den Vergleichsgruppen kein einheitliches Operationsverfahren bei den Patienten verwendet wurde. Zur Qualitätssicherung sollten in einer anschließenden homogenen Studie die Ergebnisse geprüft werden um eine Bestätigung der Effektivität des Stufenschemas nach kolorektalen Eingriffen zu untermauern.

5 Zusammenfassung

Das Entstehen einer postoperativen Darmatonie, mit dem Risiko des Vollbildes eines postoperativen Ileus, ist eine beachtliche Komplikation nach kolorektalen Eingriffen. Sie bedeutet eine erhöhte Morbidität, eine Verlängerung der Krankenhausverweildauer und eine gravierende Erhöhung der Gesundheitskosten. Trotz einer seit Jahren geforderten Forschungspriorität existieren aktuell noch keine einheitlichen Therapie- bzw. Prophylaxestrategien. Trotz der Limitation, dass es sich hier um eine monozentrische Pilotstudie mit kleiner Fallzahl und inhomogenen Patientencharakteristika handelt, haben wir versucht die Fragestellung zu beantworten, ob bei Patienten nach einer Dickdarmresektion ein standardisiertes Abführschema, das Auftreten und den Schweregrad einer postoperativen Darmatonie reduzieren kann. Dazu wurden im Rahmen dieser Untersuchung 100 Patienten nach einer kolorektalen Resektion retrospektiv untersucht. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Hälfte wurde vor der Etablierung eines standardisierten Abführschemas operiert (Gruppe A), die zweite Hälfte nach der Etablierung (Gruppe B). 50 Patienten wurden somit hinsichtlich der Abführmaßnahme nicht standardisiert behandelt und 50 Patienten erhielten das standardisierte Abführschema. In der Gruppe mit dem standardisierten Abführschema konnten sowohl der postoperative Abführzeitpunkt, die Verweildauer auf der Intensivstation als auch die gesamte Krankenhausverweildauer gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant gesenkt werden. Es gibt somit erste Anhalte, dass die Einführung eines Gesamtkonzepts gegen eine postoperative Darmatonie gegenüber dem vorhergehenden Vorgehen ausschließlich ohne Algorithmus effektiver ist.

6 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Histogramm abhängige Variable postoperativer Abführzeitpunkt.....	42
Abb. 2: P-P-Diagramm vom Standardisiertes Residuum (Abhängige Variable postoperativer Abführzeitpunkt).....	43
Abb. 3: Histogramm abhängige Variable VD ICU	45
Abb. 4: P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum (abhängige Variable VD ICU).....	46
Abb. 5: Histogramm abhängige Variable VD Krankenhaus	48
Abb. 6: P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum (abhängige Variable VD Klinik)	49

7 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Geschlechterverteilung in Gruppe A und B	30
Tab. 2: Durchschnittsalter in Gruppe A und B	30
Tab. 3: Darstellung der Körpergröße in Gruppe A und B.....	31
Tab. 4: Darstellung des Körpergewichts in Gruppe A und B	31
Tab. 5: Charakterisierung des BMI in Gruppe A und B	31
Tab. 6: Vergleich von Alter, Größe, Gewicht und BMI Gruppe A und B	31
Tab. 7: Beschreibung der Multimorbidität in den Gruppen A und B.....	33
Tab. 8: Vergleich Polypharmazie in Gruppe A und B	34
Tab. 9: Darstellung der ASA-Klassifikationen der Gruppe A und Gruppe B	34
Tab. 10: OP-Indikationsdiagnosen in Gruppe A und B.....	35
Tab. 11: Offene Operationen in Gruppe A und B	36
Tab. 12: Laparoskopische Operationen in Gruppe A und B	36
Tab. 13: Anästhesieverfahren in Gruppe A und B	36
Tab. 14: Darstellung der OP- und EPA-Verfahren in Gruppe A und B	36
Tab. 15: Therapiedauer PDK in Gruppe A und Gruppe B	37
Tab. 16: Entfernungszeitpunkt des PDK in Bezug auf den Abführzeitpunkt.....	37
Tab. 17: Verwendete Lokalanästhetika Gruppe A	38
Tab. 18: Verwendete Lokalanästhetika Gruppe B	38
Tab. 19: Verwendete Opioide Gruppe A.....	38
Tab. 20: Verwendete Opioide Gruppe B.....	39
Tab. 21: Gesamtdosierung Metamizol in Gruppe A und B	39
Tab. 22: Laxativa in Gruppe A.....	39
Tab. 23: Laxativa in Gruppe B.....	40

Tab. 24: Eskalationsstufen in Gruppe B	40
Tab. 25: Postoperativer Abführzeitpunkt in Gruppe A und B in Tagen	41
Tab. 26: Koeffizienten Regressionsmodell postoperativer Abführzeitpunkt:.....	41
Tab. 27: Verweildauer auf der Intensivstation der Gruppe A und B in Tagen	43
Tab. 28: Koeffizienten Regressionsmodell VD ICU:	44
Tab. 29: Krankenhausverweildauer Gruppe A und B	46
Tab. 30: Koeffizienten Regressionsmodell VD Klinik.....	47

8 Literaturverzeichnis

- Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1885-1895
- Andersen J, Christensen H, Pachler JH, Hallin M, Thaysen HV, Kehlet H. Effect of the laxative magnesium oxide on gastrointestinal functional recovery in fast-track colonic resection: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Colorectal Dis* 2012; 14: 776-782
- Berdún S, Bombuy E, Estrada O, Mans E, Rychter J, Clavé P, Vergara P. Peritoneal mast cell degranulation and gastrointestinal recovery in patients undergoing colorectal surgery. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 764-74
- Boeckstaens G E, de Jonge W J. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut* 2009; 1300-11
- Borzellino G, Francis NK, Chapuis O, Krastinova E, Dyevre V, Genna M. Role of Epidural Analgesia within an ERAS Program after Laparoscopic Colorectal Surgery: A Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Studies. *Surg Res Pract* 2016; 7543684
- Briejer M, Akkermans L, Schuurkes J. Gastrointestinal prokinetics benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 631-651
- Brogden R, Carmine A, Heel R, et al. Domperidone. A review of its pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982; 24: 360-400
- Brown S, McLoughlin J, Russ A, Casillas M, Buehler J, Heidel R E, Yates J R. Alvimopan retains efficacy in patients undergoing colorectal surgery within an established ERAS program. *Surg Endosc* 2022; 36: 6129-6137
- Brunn H, Elfeldt R J, Fuchs M et al. *Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials*. Georg Thieme Verlag KG; 2009: 272-285
- Bugaev N, Bhattacharya B, Chiu WC, Como JJ, Cripps MW, Ferrada P, Gelbard RB, Gondek S, Kasotakis G, Kim D, Mentzer C, Robinson BRH, Salcedo ES, Yeh DD. Pro-motility agents for the treatment of ileus in adult surgical patients: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Trauma Acute Care Surg* 2019; 87: 922-934
- Chamie K, Golla V, Lenis AT, Lec PM, Rahman S, Viscusi. Peripherally Acting mu-Opioid Receptor Antagonists in the Management of Postoperative Ileus: a Clinical Review. *ER.J Gastrointest Surg* 2021; 25: 293-302
- Chapman SJ, Helliwell JA, Naylor M, Tassinari C, Corrigan N, Jayne DG. Noninvasive vagus nerve stimulation to reduce ileus after major colorectal surgery: early development study. *Colorectal Dis* 2021; 23: 1225-1232

Chapman SJ, Naylor M, Czoski Murray CJ, Tolan D, Stocken DD, Jayne DG. Non-invasive, vagus nerve stimulation to reduce ileus after colorectal surgery: protocol for a feasibility trial with nested mechanistic studies. *BMJ Open* 2021; 11: e046313

Chapman SJ, Pericleous A, Downey C, Jayne DG. Postoperative ileus following major colorectal surgery. *Br J Surg* 2018; 105: 797-810

Chapman SJ, Thorpe G, Vallance AE, Harji DP, Lee MJ, Fearnhead NS. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Systematic review of definitions and outcome measures for return of bowel function after gastrointestinal surgery. *Gastrointestinal Recovery Group* 2018; 3: 1-10

Chaussade S, Michopoulos S, Sogni P. Motilin agonist erythromycin increases human lower esophageal sphincter pressure by stimulation of cholinergic nerves. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 381-384

Chey W D, et al. Naloxegol for opioid induced constipation in patients with noncancer pain. *N Eng J Med* 2014; 370: 2387–2396

Connor M Forbes C N Ali Cyrus Chehroudi A C, Miles Mannas M, Andrea Bisailon A, Tracey Hong T, SOI A, Mayson K, Black P C. Defining postoperative ileus and associated risk factors in patients undergoing radical cystectomy with an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program. *Can Urol Assoc J* 2021; 15: 33-39

Coulie B, Tack, J, Peeters T. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on gastric antrum in humans. *Gut* 1998; 43: 395-400

Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski S, Lewis M, Lawrence MJ, Hunter RA, Moore JW, Thomas ML, Sammour T. Impact of Stimulant and osmotic Laxatives (STIMULAX trial) on gastrointestinal recovery after colorectal surgery: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2021; 108: 797-803

Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski S, Moore JW, Thomas ML, Sammour T. A global survey of surgeons' preferences and practice with regard to laxative use after elective colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 759-763

Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski S, Traeger L, Lewis M, Lawrence MJ, Hunter RA, Moore JW, Thomas ML, Sammour T. PyRiCo-Pilot: pyridostigmine to reduce the duration of postoperative ileus after colorectal surgery - a phase II study. *Colorectal Dis* 2021; 23: 2154-2160

Dudi-Venkata NN, Seow W, Kroon HM, Bedrikovetski S, Moore JW, Thomas ML, Sammour T. Safety and efficacy of laxatives after major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2020; 4: 577-58

Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski. Moore JW. Systematic scoping review of enhanced recovery protocol recommendations targeting return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2020; 90: 41-47

Erickson J C, Bruce L E, Taylor A, Richman J, Higgins C, Wells C I, O'Grady G. Electrocolonography: Non-Invasive Detection of Colonic Cyclic Motor Activity From Multielectrode Body Surface Recordings. *IEEE Trans Biomed Eng* 2020; 67: 1628-1637

Estler CJ, Schmidt H. Pharmaka mit Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt. *Pharmakologie und Toxikologie* 2007; S: 613–622

Fioramonti J Bueno. mechanisms of action laxatives. *Gastro I transit pathophysiology and pharmacology*. Wrightson Biomedical, Petersfield 1991; pp: 187-194

Ford AC., Brenner D M, Schoenfeld P S. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1566-1574

Freise H, Van Aken H K. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 107: 859-68

Furness J B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-94

Ganzini L, Casey D, Hoffmann W, et al. The prevalence of metoclopramide – induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1469–1475

Gholipour Baradari A, Alipour A, Firouzian A, Moarab L, Emami Zeydi A. A double-blind randomized clinical trial comparing the effects of neostigmine and metoclopramide on gastric residual volume of mechanically ventilated ICU patients. *Acta Inform Med* 2016; 24: 385-389

Gomez-Pinilla P J, Farro G Di, Giovangiulio M, Stakenborg N, Némethova A, de Vries A, Liston A, Feyerabend T B, Rodewald, HR Boeckxstaens, G E, Matteoli G. Mast cells play no role in the pathogenesis of postoperative ileus induced by intestinal manipulation. *PLoS One* 2014; 9: e85304

Gottschalk A, Poepping DM. Epiduralanästhesie in Kombination mit Allgemeinanästhesie. *AINS* 2015; 50: 484-493

Grass F, Sliker J, Frauche P, Solà J, Blanc C, Demartines N, Hübner M. Postoperative urinary retention in colorectal surgery within an enhanced recovery pathway. *J Surg Res* 2017; 207: 70-76

Gresham LM, Sadiq M, Gresham G, McGrath M, Lacelle K. Evaluation of the effectiveness of an enhanced recovery after surgery program using data from the National Surgical Quality Improvement Program. *Can J Surg* 2019; 62: 175-181

Guay J, Nishimori M, Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 16: 7

Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations 2018. *World J Surg* 2019; 43: 659-695

Hain E, Maggiori L, Mongin C, Prost A la Denise JP, Panis Y. Risk factors for prolonged postoperative ileus after laparoscopic sphincter-saving total mesorectal excision for rectal cancer: an analysis of 428 consecutive patients. *Surg Endos* 2018; 32: 337-344

Hanna MH, Jafari MD, Jafari F, Phelan MJ, Rinehart J, Sun C, Carmichael JC, Mills SD, Stamos MJ, Pigazzi A. Randomized Clinical Trial of Epidural Compared with Conventional Analgesia after Minimally Invasive Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 622-630

Hänsel und Sticher. *Pharmakognosie – Phytopharmazie* 2014; S: 1191–1192

Hansen CT, Sørensen M, Møller C, Ottesen B, Kehlet H. Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 311.e1–e7

Harnsberger C R, Maykel J A, Alavi K. Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg* 2019; 32: 166-170

Hendry PO, van Dam RM, Bukkems SFFW, McKeown DW, Parks RW, Preston T et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection. *Br J Surg* 2010; 97: 1198–1206

Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480-93

Hughes MJ, Ventham NT, McNally S, Harrison E, Wigmore S. Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014; 149: 1224-30

Huizinga JD, Chen J H, Mikkelsen H B, Wang X Y, Parsons S P, Yong Fang Zhu Y F. Interstitial cells of Cajal, from structure to function. *Front Neurosci* 2013; 7: 43

Itoh Z. Motilin and clinical application. *Peptides* 1997; 18: 593-608

Jiang Z, Rajamanickam S, Justice NJ. CRF signaling between neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) coordinates stress responses. *Neurobiol Stress* 2019; 11: 100192

Jo SY, Hussain Z, Lee YJ, Park H. Corticotrophin-releasing factor-mediated effects of DA-9701 in postoperative ileus guinea pig model. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13385

Kalff J C, Schraut W H, Billiar T R, Simmons R L ,Bauer AJ. Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents. *Gastroenterology* 2000; 118: 316-27

Kalso E et al. Opioids in chronic non – cancer pain, systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-378

Karamanolis G. Trach J. Promotility, medications – now and in the future. *Dig Dis* 2006; 24: 263-282

Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-98

Khan S A, Haseeb A, Khokhar A, ANasr AR, Carton E, El-Masry S. Effect of epidural analgesia on bowel function in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2581-91

Kim S, Kim YM, Kim JH, Youn YH, Kim JW Park H. Peri-operative Inflammatory Marker as a Predictive Factor for Prolonged post-operative Ileus after Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 588-595

Kocián P, Pazdírek F, Přikryl P, Vymazal T, Hoch J, Whitley A. Should minimally invasive approaches in rectal surgery be regarded as a key element of modern enhanced recovery perioperative care? *Acta Chir Belg* 2021; 30: 1-7

Kocian P, Pazdírek F, Vjaclovský M, Bockova M, Přikryl P, Vymazal T, Whitley A, Hoch J. Enhanced recovery after surgery and mini-invasive approaches in rectal cancer surgery - short-term outcomes. *Rozhl Chir* 2020; 99: 539-547

Koopmans G, et al. Fixed ratio prolonged release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate to severe pain and opioid induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2389–2396

Lee AL, Kim CB. The effect of erythromycin on gastrointestinal motility in subtotal gastrectomized patients. *J Korean Surg Soc* 2012; 82: 149-55

Lee MJ, Vaughan-Shaw P, Vimalachandran D. ACPGBI GI Recovery Group. A systematic review and meta-analysis of baseline risk factors for the development of postoperative ileus in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102: 194-203

Lee SW. Laparoscopic procedures for colon and rectal cancer surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22 : 218-24

Lee YJ, Hussain Z, Huh CW, Lee YJ, Park H. Inflammation, impaired motility, and permeability in a guinea pig model of postoperative ileus. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 147-158

Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* 2017; 152: 292-298

Luke Traeger L, Kroon HM, Bedrikovetski S, Moore JW, Sammour T. The impact of acetylcholinesterase inhibitors on ileus and gut motility following abdominal surgery: a clinical review. *ANZ J Surg* 2022; 92: 69-72

Lüllmann, Mohr und Hein. Arzneimittelwirkung verstehen – Medikamente gezielt einsetzen 2006; S. 226–228

Lyon A, Solomon MJ, Harrison JD. A qualitative study assessing the barriers to implementation of enhanced recovery after surgery. *World J Surg* 2014; 38: 1374-80

Mamidanna R, Burns E M, Bottle A, Aylin P, Stonell C, Hanna G B, Faiz O. Reduced risk of medical morbidity and mortality in patients selected for laparoscopic colorectal resection in England: a population-based study. *Arch Surg* 2012; 147: 219-27

Mao H, Milne T, O'Grady G, Vather R, Edlin R, Bissett I. Prolonged Postoperative Ileus Significantly Increases the Cost of Inpatient Stay for Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery: Results of a Multivariate Analysis of Prospective Data at a Single Institution. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 631-637

Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Ageing. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Res Rev* 2011; 10: 430-9

Mazzotta E, Villalobos-Hernandez E C, Harzman A and Christofi F L. Impact of Minimal Invasive Robotic Surgery on Recovery From Postoperative Ileus and Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction. *American Journal of Biomedical Science & Research* 2020; 8: 535-538

Mazzotta E, Villalobos-Hernandez EC, Fiorda-Diaz J, Harzman A, Christofi FL. Postoperative Ileus and Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction: Pathogenic Mechanisms and Novel Treatment Strategies Beyond Colorectal Enhanced Recovery After Surgery Protocols. *Front Pharmacol* 2020; 11: 583422

McKechnie T, Anpalagan T, Ichhpuniani S, Lee Y, Ramini K, Eskicioglu C. Selective Opioid Antagonists Following Bowel Resection for Prevention of Postoperative Ileus: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 1601-1624

Michna E et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid induced constipation in patients with chronic, nonmalignant, pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011 May; 12: 554-562

Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. Comparison of open, laparoscopic, and robotic approaches for total abdominal colectomy. *Surg Endosc* 2016; 30: 2792-8

Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Stamos MJ. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc* 2016 Feb 30: 603-609

Nair A. Alvimopan for post-operative ileus: What we should know? *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2016; 54: 97-98

Nelson AD, Camilleri M. opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv. Chronic Dis* 2016; 7: 121-134

Novitsky Y W, Litwin D E M, Callery M P. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18:1411-9

Novitsky YW, Kercher KW, Czerniach DR, Kaban GK, Khera S, Gallagher-Dorval KA, Callery MP, Litwin DE, Kelly JJ. Advantages of mini-laparoscopic vs conventional laparoscopic cholecystectomy: results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 2005; 140: 1178-83

Novitsky YW, Litwin D E M, Callery M P. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endos* 2004;18: 1411-9

Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2019; 9: 19603

Pagano E, Pellegrino L, Rinaldi F, Palazzo V, Donati D, Meineri M, Palmisano S, Rolfo M, Bachini I, Bertetto O, Borghi F, Ciccone G; ERAS Colon-Rectum Piemonte study group members. Implementation of the ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocol for colorectal cancer surgery in the Piemonte Region with an Audit and Feedback approach: study protocol for a stepped wedge cluster randomised trial: a study of the EASY-NET project. *BMJ Open* 2021; 11: e047491

Peeters T. Erythromycin and other macrolites as prokinetic agents. *Gastroenterolgy* 1993; 105: 1886-1899

Pellegrino L, Pagano E, Allaix ME, Morino M, Muratore A, Massucco P, Rinaldi F, Ciccone G, Borghi F. Perioperative Care in Colorectal Cancer Surgery before a Structured Implementation Program of the ERAS Protocol in a Regional Network. The Piemonte EASY-NET Project. *The Eras Colon-Rectum Piemonte Group Healthcare (Basel)* 2021; 10: 72

Peters E G, Pattamatta M, Boudewijn, Smeets B J J, J Brinkman D J, Evers S M A ,de Jonge W J, Hilgsmann M, Luyer M D P. The clinical and economical impact of postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13862

Peters EG De Jonge W J, Smeets B J J Luyer MDP. The contribution of mast cells to postoperative ileus in experimental and clinical studies. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 743-9

Puth MT, Weckbecker K, Schmid M. Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19294 adults. *BMC Public Health* 2017; 17: 826

Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 33-50

Rosen DR, Wolfe RC, Damle A, Atallah C, Chapman WC Jr, Vetter JM, Mutch MG, Hunt SR, Glasgow SC, Wise PE, Smith RK, Silveira ML. Thoracic Epidural Analgesia: Does It Enhance Recovery? *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 1403-1409

Rybakov E G, Shelygin Y A, Khomyakov E A, Zarodniuk I V. Risk factors for postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2017; Online ahead of print: codi 13888

Schneider R, Leven P, Glowka T, Ivan Kuzmanov I, Lysson M, Schneiker B, Miesen A, Baqi Y, Spanier C, Grants I, Mazzotta E, Villalobos-Hernandez E, Kalff J C 1, Müller C E, Christofi FL, Wehner S. A novel P2X2-dependent purinergic mechanism of enteric gliosis in intestinal inflammation. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e12724

Sommer N, Schneider R, Wehner S, Kalff J, Vilz T. State of the art colorectal disease: postoperative ileus. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 2017-2025

Song J, Yang Y, Guan W, Jin G, Yang Y, Chen L, Wan Y, Li L, He Q, Zhang W, Zhu W, Chen L, Xiu D, Tian W, Yang D, Lou W, Zhang Z. Association of Abdominal Incision Length With Gastrointestinal Function Recovery Post-operatively: A Multicenter Registry System-Based Retrospective Cohort Study. *Front Surg* 2021; 8: 743069

Stakenborg N, Gomez-Pinilla P J, Boeckxstaens G E. Postoperative Ileus: Pathophysiology, Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 39-57

Stakenborg N, Labeeuw E, Gomez-Pinilla PJ, De Schepper S, Aerts R, Goverse G, Farro G, Appeltans I, Meroni E, Stakenborg M, Viola M F, Gonzalez-Dominguez, Bosmans G, Alpizar YA, Wolthuis A, D'Hoore A, Van Beek K, Verheijden S, Verhaegen M, Derua R, Waelkens E, Moretti M, Gotti C, Augustijns P, Talavera K, Berghe PV, Gianluca Matteoli G, Boeckxstaens GE. Preoperative administration of the 5-HT4 receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut* 2019; 68: 1406-1416

Stakenborg N, Wolthuis AM, Gomez-Pinilla PJ, Farro G, Di Giovangiulio M, Bosmans G, Labeeuw E, Verhaegen M, Depoortere I, D'Hoore A, Matteoli G, Boeckxstaens GE. Abdominal vagus nerve stimulation as a new therapeutic approach to prevent postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29

Streicher JM, Bilsky EJ. Peripherally Acting mu-Opioid Receptor Antagonists for the Treatment of Opioid-Related Side Effects: Mechanism of Action and Clinical Implications. *J Pharm Pract* 2018; 31: 658-669

Sugawara K, Kawaguchi Y, Nomura Y, Suka Y, Kawasaki K, Uemura Y, Koike D, Nagai M, Furuya T, Tanaka N. Perioperative Factors Predicting Prolonged Postoperative Ileus After Major Abdominal Surgery. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 508-515

Sukwuttichai P, Boonkasidecha S, Montakantikul P, Vimolsarawong N. Efficacy comparison between oral erythromycin versus domperidone for the treatment of feeding intolerance in preterm neonates. *Pediatr Neonatol* 2021; 62: 543-549

Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, Magill L, Northover J, Verjee A, Wheeler J, Fearnhead N. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Dis* 2014; 16: 965-70

Heye T, Stein D, Antolovic D, Dueck M, Kauczor H U, Hosch W. Evaluation of bowel peristalsis by dynamic cine MRI: detection of relevant functional disturbances--initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 859-67

Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza G R, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 379-90

Trevisani G, Hyman N, Church J. Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo – obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 599-603

van Beekum CJ, Willis MA, von Websky MW, Sommer NP, Kalff JC, Wehner S, Vilz TO. Electrical vagus nerve stimulation as a prophylaxis for SIRS and postoperative ileus. *Auton Neurosci* 2021; 235: 102857

Vather R, O'Grady G, Bissett I P, Dinning P G. Postoperative ileus: mechanisms and future directions for research. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 358-70

Vather R, Bissett I P. Risk factors for the development of prolonged post-operative ileus following elective colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1385-91

Vather R, O'Grady G, Bissett IP, Dinning PG. Postoperative ileus: mechanisms and future directions for research. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 358-70

Vather R, O'Grady G, Lin AY, Du P, Wells C I, Rowbotham D, Arkwright J, Cheng L K, Dinning P G, Bissett I P. Hyperactive cyclic motor activity in the distal colon after colonic surgery as defined by high-resolution colonic manometry. *Br J Surg* 2018; 105: 907-917

Viola MF, Boeckxstaens G. Intestinal resident macrophages: multitaskers of the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13843

Visioni A, Shah R, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin S. Enhanced Recovery After Surgery for Noncolorectal Surgery?: A Systematic Review and Meta-analysis of Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2018; 267: 57-65

Wang H, Wang Y, Xing H, Zhou Y, Zhao J, Jiang J, Liu Q. Laparoscopic Surgery Within an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol Reduced Postoperative Ileus by Increasing Postoperative Treg Levels in Patients with Right-Side Colon Carcinoma. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7231-723

Wehner S, Behrendt FB, Lyutenski B N, Lysson M, Bauer AJ, Hirner A, Kalff JC. Inhibition of macrophage function prevents intestinal inflammation and postoperative ileus in rodents. *Gut* 2007; 56: 176-85

Wells C I, O'Grady, G Ian, P Bissett I P. Colonic Electromechanical Abnormalities Underlying Post-operative Ileus: A Systematic and Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 36-47

Wells CI, Milne T G E, Ho S, Seo B, Chapman SJ ; Vather R, Bissett IP, O'Grady G. Post-operative ileus: definitions, mechanisms and controversies. *ANZ J Surg* 2022; 92: 62-68

Wessels F, Lenhart M, Kowalewski KF, Braun V, Terboven T, Roghmann F, Michel MS, Honeck P, Kriegmair MC. Early recovery after surgery for radical cystectomy: comprehensive assessment and meta-analysis of existing protocols. *World J Urol* 2020; 38: 3139-3153

Wiriyakosol S, Kongdan Y, Euanorasetr C, Wacharachaisurapol N, Lertsithichai P. Randomized controlled trial of bisacodyl suppository versus placebo for postoperative ileus after elective colectomy for colon cancer. *Asian J Surg* 2007; 30: 167-172

Wittbrodt ET, Gan TJ, Datto C, McLeskey C, Sinha M. Resource use and costs associated with opioid-induced constipation following total hip or total knee replacement surgery. *J Pain Res* 2018; 11: 1017-1025

Wolthuis AM, Bislenghi G, Fieuws S, de Buck van Overstraeten A, Boeckxstaens G, D'Hore A. Incidence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2016; 18: O1-9

Yoo B B, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity* 2017; 46: 910-926

Zahid Hussain, Hyojin Park. Inflammation and Impaired Gut Physiology in Post-operative Ileus: Mechanisms and the Treatment Options. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 517-530

Zingg U, Miskovic D, Pasternak I, Meyer P, Hamel CT, Metzger U. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1175-1183

Zong Y, Zhu S, Zhang S, Zheng G, Wiley JW, Hong S. Chronic stress and intestinal permeability: lubiprostone regulates glucocorticoid receptor-mediated changes in colon epithelial tight junction proteins, barrier function, and visceral pain in the rodent and human. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13477

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die die Fertigstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Besonders danke ich meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. Wirz für die Überlassung des Themas und die anschließende kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung und Beratung.

Des Weiteren danke ich meiner Frau Marlene und meinen Töchtern Emelie und Heidi im Besonderen für die große Unterstützung, das Verständnis, die stetige Motivation und Aufheiterung.