

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE

DIREKTOR: PROF. DR. MED. ALEXANDER STORCH

# REFRAKTOMETRIE ZUR MESSUNG DES GASTRALEN NAHRUNGSTRANSPORTES IN DER NEUROLOGISCHEN INTENSIVMEDIZIN

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

ERSTGUTACHTER: PRIVATDOZENT DR. MED. MATTHIAS WITTSTOCK

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE, UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

ZWEITGUTACHTER: PROF. DR. MED. GEORG LAMPRECHT

EINRICHTUNG: ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN, ABTEILUNG FÜR GASTROENTEROLOGIE UND  
ENDOKRINOLOGIE, UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DRITTGUTACHTER: PROF. DR. MED. ULF SCHMINKE

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE, UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD

VORGELEGT VON

MATTHIAS KÄSTNER | GEB. AM 15.11.1990 IN HAAN

JAHR DER EINREICHUNG: 2020

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2021

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00003660](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003660)

# Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Störungen der gastrointestinalen Funktion.....	1
1.1.1	Enterale Ernährung.....	1
1.1.2	Definitionen gastrointestinaler Funktionsstörungen.....	1
1.1.3	Epidemiologie.....	3
1.1.4	Pathophysiologie.....	4
1.2	Beurteilung der Magenmotilität.....	7
1.2.1	Überblick Messmethoden.....	8
1.2.2	Serielle Konzentrationsbestimmung.....	9
1.2.2.1	Bestimmung des Volumens im Magen.....	9
1.2.2.2	Bestimmung des Nahrungsvolumens.....	10
1.2.2.3	Refraktometrie.....	10
1.3	Fragestellung und Zielsetzung.....	12
2	Patienten, Material und Methoden.....	13
2.1	Retrospektive Studie: Feeding-Intolerance neurologischer Intensivpatienten.....	13
2.1.1	Patienten.....	13
2.1.2	Datenerhebung.....	14
2.1.3	Statistische Auswertung.....	15
2.2	Experimentelle Studie: Messmethoden zur Erfassung der Magenentleerung.....	15
2.2.1	Enterale Nahrungen.....	15
2.2.2	Künstlicher Magensaft.....	16
2.2.3	Refraktometrie.....	17
2.2.4	Glukosebestimmung mit Blutzuckermessgeräten.....	18
2.2.5	Proteinbestimmung mit Bradford-Test.....	19
2.2.6	Durchführung der Messungen.....	19
2.2.7	Kalibrierung mit weiteren enteralen Nahrungen.....	20
2.2.8	Statistische Auswertung.....	20
2.3	Klinische Pilotstudie: Erfassung der Magenentleerung mittels Refraktometrie.....	20
2.3.1	Patienten.....	20
2.3.2	Messung.....	21
2.3.3	Berechnung von Parametern der Magenentleerung.....	23
2.3.4	Datenerfassung aus Patientenakten.....	25
2.3.5	Statistische Auswertung.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Epidemiologie der Feeding-Intolerance in der neurologischen Intensivmedizin.....	27
3.1.1	Studienpopulation.....	27
3.1.2	Inzidenz und Risikofaktoren für Feeding-Intolerance.....	28
3.2	Messgenauigkeit und Störgrößen bei Bestimmung der Nahrungskonzentration.....	30
3.2.1	Refraktometrie.....	30
3.2.1.1	Linearität Brix-Wert und Nahrungskonzentration.....	30
3.2.1.2	Einfluss des künstlicher Magensaftes.....	31
3.2.2	Glukosemessung mit Blutzuckermessgeräten.....	32
3.2.3	Proteinbestimmung mit Bradford-Test.....	33
3.2.4	Vergleich der Messmethoden.....	34
3.3	Magenentleerung in der neurologischen Intensivmedizin.....	35
3.3.1	Studienpopulation.....	35
3.3.2	Gemessene Magenentleerung.....	37

3.3.3 Risikofaktoren eines verzögerten Kalorientransports.....	40
3.3.3.1 Demografie.....	40
3.3.3.2 Lokalisation des Schlaganfalls.....	40
3.3.3.3 Komorbiditäten.....	41
3.3.3.4 Therapeutische Maßnahmen.....	41
3.3.4 Vergleich von Parametern verzögerter Magenentleerung.....	42
4 Diskussion.....	44
4.1 Hohe Rate der enteralen Mangelernährung und Feeding-Intolerance.....	44
4.2 Eignung der Messmethoden zur Konzentrationsbestimmung der Nahrung.....	45
4.2.1 Refraktometer genauer als Blutzuckermessgerät und Bradford-Test.....	45
4.2.2 Brix-Wert zur Bestimmung der Energiedichte.....	47
4.2.3 Limitation durch einmalige Messung.....	48
4.2.4 Schlussfolgerungen.....	48
4.3 Klinische Pilotstudie.....	49
4.3.1 Inzidenz verzögerter Magenentleerung und Feeding-Intolerance.....	49
4.3.2 Risikofaktoren verzögerter Magenentleerung.....	50
4.3.2.1 Beatmung und Opiate.....	50
4.3.2.2 Schlaganfall.....	50
4.3.2.3 Demografie und Komorbiditäten.....	52
4.3.3 Klinische Relevanz der Messung der Magenentleerung.....	53
4.3.4 Studiendesign.....	54
4.3.5 Schlussfolgerungen.....	56
4.3.6 Ausblick.....	58
5 Zusammenfassung.....	60
6 Literaturverzeichnis.....	62
7 Anhang.....	69
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	69
7.2 Ergänzende Materialien.....	70
7.2.1 Regressionsgeraden.....	70
7.2.2 Risikofaktoren und Parameter verzögerter Magenentleerung.....	75
7.2.3 Parameter verzögerter Magenentleerung als diagnostischer Test für Feeding-Intolerance.....	80
7.2.4 Ethikvotum klinische Studien.....	85
7.3 Veröffentlichungen.....	85
7.3.1 Originalarbeit.....	85
7.3.2 Poster und Abstract.....	85
7.4 Lebenslauf.....	86
7.5 Selbstständigkeitserklärung.....	87
7.6 Danksagung.....	88
8 Thesen.....	89

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Prinzip der Refraktometrie.....	11
Abbildung 2.1 Handrefraktometer PCE-032.....	17
Abbildung 2.2 Blick durch das verwendete Refraktometer.....	18
Abbildung 2.3 Beispiel für Messung und Berechnung des GRV.....	22
Abbildung 3.1 Anteil Nahrung in Wasser und Brix-Wert.....	31
Abbildung 3.2 Anteil Nahrung in Magensaft und Brix-Wert.....	32
Abbildung 3.3 Anteil Nahrung in Wasser bzw. Magensaft und Glukosekonzentration. .	33
Abbildung 3.4 Anteil Nahrung in Wasser bzw. Magensaft und Proteinkonzentration....	34
Abbildung 4.1 Energiedichte im Verhältnis zum Brix-Wert.....	47
Abbildung 4.2 Vorschlag für ein Schema zum Initiieren enteraler Ernährung mit refraktometrischer Kontrolle der Magenentleerung.....	58
Abbildung 7.1 Glukose 10% in Wasser.....	70
Abbildung 7.2 Fresubin Diben Drink in Wasser.....	70
Abbildung 7.3 Fresubin Dysphago plus in Wasser.....	71
Abbildung 7.4 Fresubin 2kcal Drink in Wasser.....	71
Abbildung 7.5 Fresubin energy drink in Wasser.....	72
Abbildung 7.6 Fresubin energy Drink in Magensaft ohne Inkubation.....	73
Abbildung 7.7 Energiedichte der Nahrung und Brix-Wert.....	74
Abbildung 7.8 Anteil Nahrung in Wasser bzw. Magensaft und Brix-Wert.....	74
Abbildung 7.9 Boxplots Beatmung und Parameter verzögerter Magenentleerung.....	75
Abbildung 7.10 Boxplots Sufentanilgabe gegenüber keiner Opiatgabe und Parameter verzögerter Magenentleerung.....	76
Abbildung 7.11 Boxplots Noradrenalingabe und Parameter verzögerter Magenentleerung.....	77
Abbildung 7.12: Boxplots Diabetes mellitus und Parameter verzögerter Magenentleerung.....	78
Abbildung 7.13 Boxplots Hirnstamminfarkt und Parameter verzögerter Magenentleerung.....	79
Abbildung 7.14 Receiver Operating Characteristic-Kurve aspiriertes Residualvolumen im Magen.....	80
Abbildung 7.15 Receiver Operating Characteristic-Kurve berechnetes Residualvolumen im Magen.....	81
Abbildung 7.16 Receiver Operating Characteristic-Kurve Volumentransport pro Zeit. .	82
Abbildung 7.17 Receiver Operating Characteristic-Kurve Nahrungstransport pro Zeit. .	83
Abbildung 7.18 Receiver Operating Characteristic-Kurve Kalorientransport pro Zeit. .	84

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Methoden zur Bestimmung der Magenentleerung.....	8
Tabelle 2.1: Vergleich der Nährstoffe der in dieser Arbeit und von Chang et al. verwendeten enteralen Nahrungen.....	16
Tabelle 3.1 Hauptdiagnosen der Studienpopulation und absolute Häufigkeit.....	28
Tabelle 3.2 Vergleich der Schlaganfall- und Nicht-Schlaganfallgruppe.....	29
Tabelle 3.3 Feeding-Intolerance der Studienpopulation.....	30
Tabelle 3.4 Auftreten von mindestens einem Symptom einer Feeding-Intolerance in Assoziation mit Medikamentenapplikation.....	31
Tabelle 3.5 Vergleich Messgenauigkeit Refraktometrie, Blutzuckermessgerät und Bradford-Test jeweils in Wasser und Magensaft.....	36
Tabelle 3.6 Hauptdiagnosen der Studienpopulation.....	37
Tabelle 3.7 Nebendiagnosen der Studienpopulation.....	37
Tabelle 3.8 Bekannte Risikofaktoren verzögerter Magenentleerung und Assoziation mit gemessenen Werten.....	44
Tabelle 3.9 Ergebnisse der Receiver Operating Characteristic-Kurven.....	44
Tabelle 4.1 Vergleich der Messmethoden.....	50

# 1 Einleitung

## 1.1 Störungen der gastrointestinalen Funktion

### 1.1.1 Enterale Ernährung

Metaanalysen zeigen einige Vorteile enteraler gegenüber totaler parenteraler Ernährung. So senkt enterale Ernährung die 30-Tages-Mortalität, das Risiko für Infektionen und Sepsis und verkürzt die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (1,2). Zudem ist ein früher Beginn der enteralen Ernährung im Vergleich zu verzögertem Beginn mit einer geringeren Inzidenz für Infektionen und einem verkürztem Krankenhausaufenthalt assoziiert (3). Es wird kontrovers diskutiert, ob die enterale Ernährung in der frühen Phase zwingend den Energiebedarf decken oder nur eine trophische Funktion für das Mikrobiom und die Darmmukosa inklusive des Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) erfüllen soll (4). In einer randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich eine frühe, den Energiebedarf deckende, enterale Ernährung tendenziell vorteilhaft für das neurologische Outcome bei Kopfverletzungen (5).

Obwohl die enterale Ernährung deutliche Vorteile aufweist, wird sie häufig unterbrochen (6–9). Gründe für die Unterbrechungen sind meist gastrointestinale Funktionsstörungen, die im Folgenden definiert, epidemiologisch beschrieben und pathophysiologisch erklärt werden.

### 1.1.2 Definitionen gastrointestinaler Funktionsstörungen

Die Begriffe, die gastrointestinale Funktionsstörungen beschreiben, werden uneinheitlich verwendet (10). Die Darstellung in diesem Unterkapitel soll die Begriffe für diese Arbeit definieren und gibt einen Überblick vom Allgemeinen ins Spezielle. Sie orientiert sich zum großen Teil an der Übersicht von Reintam Blaser et al. (10).

**Gastrointestinale Dysfunktion** ist ein Oberbegriff und umfasst ein breites Spektrum von milden Symptomen bis hin zu lebensgefährlichen Krankheitsbildern. Im weiteren Sinne umfasst der Begriff außer der Verdauung auch Störungen der endokrinen, der immunologischen und der Barrierefunktion des Gastrointestinaltraktes.

**Gastrointestinale Komplikationen** bezeichnen die Symptome einer gestörten gastrointestinalen Motilität und somit eine gastrointestinales Dysfunktion im engeren Sinne. Zu diesen Symptomen gehören ein großes Residualvolumen im Magen (Gastric Residual Volume, GRV), Obstipation, Diarrhö, abdominelle Blähung, Erbrechen und

Regurgitation (6). Sie können Teil einer Acute Gastrointestinal Injury sein (siehe unten).

**Feeding-Intolerance** ist ein auf Intensivstationen genutzter Begriff und bezeichnet einen Zustand, bei dem die enterale Ernährung aufgrund gastrointestinaler Ursachen unterbrochen werden muss (9). Als häufigste Ursache treten erhöhte GRV auf, gefolgt von Symptomen wie Erbrechen oder Diarrhö, abdominelle Blähung und subjektiven Beschwerden wie Übelkeit (9). Werden nicht nur ein erhöhtes GRV, sondern auch weitere Symptome wie Erbrechen, abdominelle Blähung und Diarrhö zur Definition einer Feeding-Intolerance hinzugenommen, so zeigt sich eine stärkere Assoziation mit einer klinisch schlechteren Prognose (10,11). Der Grenzwert für ein erhöhtes GRV wird meist im Bereich von 200 bis 300 ml angesehen (9). Gungabissoon et al. zeigten in einer großen multizentrischen retrospektiven Studie eine Assoziation von Feeding-Intolerance mit erhöhter Morbidität (9). Feeding Intolerance ist außerdem mit erhöhter Mortalität assoziiert. Dies trifft vor allem zu, wenn mehrere der genannten Symptome auftreten und die Kalorienzufuhr unterhalb von 23 % des Zielwertes liegt (12).

Der Begriff **Acute Gastrointestinal Injury (AGI)** beschreibt die gastrointestinale Dysfunktion als Teil eines Multiple Organ Dysfunction Syndrom (MODS) und soll vor allem in der Intensivmedizin Anwendung finden (10,13). Es werden vier Grade beschrieben (AGI Grad I bis AGI Grad IV), wobei AGI Grad III und AGI Grad IV auch als **Gastrointestinal Failure** bezeichnet werden. Bei **AGI Grad I** handelt es sich um milde Symptome, die nach einem akuten Ereignis auftreten und selbstlimitierend sind. Beispiele sind postoperative Übelkeit oder Erbrechen, leichte Diarrhö (die keinen Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich benötigt) oder ein geblähter Bauch. **AGI Grad II** beschreibt eine gastrointestinale Dysfunktion, die einer Therapie bedarf, den Allgemeinzustand des Patienten jedoch noch nicht stark reduziert hat. Unter diese Kategorie fällt eine Gastroparese (s.u.) mit großem GRV oder Reflux, sowie ein paralytischer Ileus und eine schwere Diarrhö (die Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich benötigt). Weitere Beispiele sind eine intraabdominelle Hypertension Grad I (intraabdomineller Druck 12 – 15 mmHg) sowie sichtbares Blut im Mageninhalt oder Stuhl. Bei **AGI Grad III** persistieren oder aggravieren die unter AGI II genannten Symptome trotz Therapie und das MODS schreitet voran. Eine abdominelle Sepsis beispielsweise durch Peritonitis oder Pankreatitis fällt auch unter diese Kategorie. **AGI Grad IV** ist ein akut lebensbedrohlicher Zustand, der sich durch eine Darmischämie mit Nekrose, eine gastrointestinale Blutung mit Schock, eine intestinale Pseudoobstruktion oder ein

abdominelles Kompartmentsyndrom mit Bedarf einer Dekompression zeigt.

Zu den Motilitätsstörungen des Magens gehören die Funktionelle Dyspepsie und die Gastroparese. Im Gegensatz zur Feeding-Intolerance werden diese Begriffe hauptsächlich im ambulanten oder normalstationären Bereich genutzt.

Die Definition einer **funktionellen Dyspepsie** ist erfüllt, wenn ohne Nachweis einer strukturellen Erkrankung eines oder mehrere der folgenden Beschwerden bestehen: postprandiales Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, epigastrischer Schmerz oder epigastrisches Brennen (14). Die funktionelle Dyspepsie entspricht symptomatisch größtenteils der Gastroparese, jedoch sind die abdominalen Schmerzen meist nicht das führende Symptom einer Gastroparese (15). Eine Abgrenzung kann durch die Messung der Magenentleerung erfolgen (16).

**Gastroparese** wird als eine symptomatisch verzögerte Magenentleerung ohne Obstruktion definiert (15,17–19). Die symptomatische Komponente zeigt sich als Übelkeit, Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl, Völlegefühl und/oder epigastrische Schmerzen (19). Zur Diagnostik gehört zusätzlich die quantifizierbare Komponente: der verzögerte Nahrungstransport aus dem Magen in den Darm (18). Die Korrelation der Symptome mit der verzögerten Magenentleerung ist jedoch schwach (15). Übelkeit und Erbrechen korrelieren stärker mit einer objektivierbar verzögerten Magenentleerung als die anderen genannten Symptome (18). Die Symptome sind eher mit einer verzögerten Entleerung fester Nahrung als mit einer verzögerten Entleerung flüssiger Nahrung assoziiert (20). Allerdings kann eine verzögerte Magenentleerung bei flüssiger Nahrung auch auftreten, wenn diese bei fester Nahrung nicht verzögert ist (20). Grenzwerte, ab denen von einer pathologisch verzögerten Magenentleerung gesprochen werden kann, sind nicht standardisiert (10). Gastroparese kann akut auftreten oder chronisch sein (21).

Die funktionelle Dyspepsie und die Gastroparese sind zu einem großen Teil durch subjektive Symptome definiert. Da sich diese Definitionen schlecht für beatmete oder aphasische Patienten eignen, liegt in dieser Arbeit der Fokus auf dem Begriff Feeding-Intolerance, der im Methodenteil für diese Arbeit genauer spezifiziert wird.

### 1.1.3 Epidemiologie

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 400 intensivpflichtigen Patienten zeigten 63 % der beatmeten Patienten mindestens eine gastrointestinale Komplikation. Hohe GRV waren mit 39 % am häufigsten, gefolgt von Obstipation (16 %), Diarrhö (15 %),

abdomineller Blähung (13 %), Erbrechen (12 %) und Regurgitation (6 %) (6).

Eine große multizentrische retrospektive Studie fand eine Inzidenz zwischen 30 und 50 % für Feeding-Intolerance bei intensivpflichtigen Erkrankungen (9).

Eine prospektive Studie aus gemischten Intensivstationen zeigte ebenfalls eine hohe Inzidenz einer Feeding-Intolerance (7). So erreichten nur 14 % der Patienten das durchschnittliche Ziel von 29 kcal/kg/Tag innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der enteralen Ernährung. Der häufigste Grund für eine Unterbrechung der Ernährung waren hohe GRV. Von den 44 Patienten dieser Studie waren 45 % neurologisch erkrankt. Ursache waren Kopfverletzungen, intrakranielle Blutungen und ischämische Schlaganfälle.

Ott et al. zeigten erstmals, dass bei den meisten Patienten mit Kopfverletzungen in der Akutphase eine verzögerte Magenentleerung für flüssige Nahrung auftritt (22). Aufgrund der häufigen Feeding-Intolerance bei Patienten mit Kopfverletzungen führten auch Kao et al. eine Studie durch, bei der sie die Magenentleerungszeit maßen. Die Magenentleerung war bei 80 % der Kopfverletzten verzögert und damit im Vergleich zu Gesunden signifikant verlangsamt (23).

Auch bei nichttraumatisch neurologisch Erkrankten tritt eine gastrointestinale Dysfunktion häufig auf. Ein Review beschreibt bei 70 – 100 % der Patienten mit Morbus Parkinson eine verzögerte Magenentleerung, die teilweise asymptomatisch bleibt (24). Parkinsonpatienten machen schätzungsweise 7,5 % aller Menschen mit Gastroparese aus (24).

In einer retrospektiven Studie zeigte sich mindestens ein Symptom einer Feeding-Intolerance bei 58 % der intensivpflichtigen Schlaganfallpatienten und bei 79 % der Patienten, die unter anderen intensivpflichtigen neurologischen Erkrankungen litten (25).

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Akute und chronische Störungen der gastrointestinalen Funktion können auf den verschiedenen Steuerungsebenen der gastrointestinalen Motilität hervorgerufen werden. Zu den Steuerungsebenen zählen die Cajal-Zellen, das enterische Nervensystem (ENS), das sympathische und parasympathische Nervensystem sowie die zentrale Modulation. Die Kontrollebenen wirken in einem komplexen System zusammen. Zusätzlich wirken Hormone auf dieses System ein (26).

Auf lokaler Ebene üben die Cajal-Zellen eine Schrittmacherfunktion aus. Über Gap-Junctions wird die Slow-Wave-Aktivität an die glatten Muskelzellen weitergegeben (27). Zusammen mit dem ENS spielen sie eine wichtige Rolle bei der Entstehung der gerichteten Peristaltik (26,27). Diese wird durch das vegetative Nervensystem (VNS) moduliert (28). Sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus verbinden reziprok den Gastrointestinaltrakt mit dem zentralen Nervensystem (ZNS) (29). Über den afferenten Schenkel des Nervus (N.) vagus erhält das ZNS Informationen über den Dehnungszustand des Gastrointestinaltraktes. Die sensorischen Fasern des N. vagus erreichen hierbei den Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata. Diese Nervenzellen sind mit den ebenfalls in der Medulla oblongata befindlichen Perikaria der efferenten parasympathischen Neurone (Nucleus dorsalis nervi vagi) verknüpft (28). Über sensorische Fasern des Sympathikus, die in das thorakale Rückenmark ziehen, erhält das ZNS ebenfalls Informationen über den Gastrointestinaltrakt (29).

Die gastrointestinale Motilität wird über efferente Bahnen des parasympathischen und des sympathischen Nervensystems moduliert (28). Das sympathische Nervensystem hemmt Sekretion, Motilität und Durchblutung, und führt zu Sphinkterkontraktionen (29). Der Parasympathikus hingegen kann sowohl hemmend als auch fördernd auf Tonus und Sekretion des Gastrointestinaltrakts einwirken (29). Während der Darm durch das ENS weitgehend unabhängig von externen Stimuli arbeiten kann, spielt für den Magen die sympathische und parasympathische Modulation eine größere Rolle (29). Das vegetative Nervensystem wird wiederum durch das übergeordnete ZNS moduliert (28). Eine wichtige Struktur ist der Hypothalamus, der mit seinen Verbindungen zum limbischen System, zum Kortex, zum Rückenmark und zur Hypophyse eine integrative Funktion zur Modulation des VNS ausübt (29).

Zusätzlich werden die glatten Muskelzellen in ihrer Motilität direkt und indirekt durch verschiedene Hormone beeinflusst (28). Hierbei spielt das negative Feedback aus dem Dünndarm auf die Magenentleerung durch Hormone wie Cholecystokinin, Glucagon-like peptide-1 und Peptid YY eine wichtige Rolle (21,30). So entsteht eine lineare Abhängigkeit der Magenentleerungsrate von der Energiedichte der Nahrung (31).

Es sind viele Krankheitszustände bekannt, die eine eingeschränkte gastrointestinale Motilität hervorrufen. Häufig lässt sich die Störung nicht eindeutig einer Steuerungsebene zuordnen, sodass von einer Beeinflussung auf mehreren Wegen ausgegangen wird. Dies trifft insbesondere für kritisch kranke Patienten (6,13,32,33)

mit Beatmungspflicht (33) und Sedierung (34) zu.

Aus der Forschung an diabetischer Gastroparese ist bekannt, dass alle genannten Steuerungsebenen der gastrointestinalen Motilität Veränderungen aufweisen können (35). In den meisten Fällen diabetischer Gastroparese lässt sich ein Verlust von Cajal-Zellen nachweisen (35). Bei diabetischer Gastroparese konnte eine Assoziation der verzögerten Magenentleerung zum Verlust von Cajal-Zellen gezeigt werden. Eine Korrelation der Beschwerden mit der Anzahl der Cajal-Zellen konnte jedoch nicht gefunden werden (36). Lange nahm man an, dass hauptsächlich eine autonome Neuropathie zur diabetischen Gastroparese führt. Diese kann jedoch zunächst über das enterische Nervensystem kompensiert werden (37). In frühen Stadien der diabetischen Gastroparese spielt wahrscheinlich die physiologische Hemmung der Magenentleerung durch hohe Blutzuckerspiegel per se eine größere Rolle (37–39).

Oft tritt eine Gastroparese postchirurgisch auf, nicht nur, aber vor allem bei Operationen im Oberbauch, bei denen es zu Verletzungen des N. Vagus kommt (15). In diesem Zusammenhang seien auch die historischen Fälle postchirurgischer Gastroparese nach Vagotomie zur Ulcusbehandlung genannt (40).

Auch Infektionen können ursächlich für eine verzögerte Magenentleerung sein (41). Meist zeigen sich die Symptome in der akuten Phase viraler Infektionen, beispielsweise bei Varicella-Zoster-, Epstein-Barr- und Rotavirusinfektionen. Zu einer chronisch verzögerten Magenentleerung kommt es bei einem Drittel der HIV-positiven Patienten. Hier wird eine autonome Neuropathie vermutet (41).

Bei einigen Erkrankungen des ZNS ist bekannt, dass sich diese auf die Magenmotilität auswirken. Pathophysiologisch spielt die vagalen Steuerung im Hirnstamm aus den Nuclei dorsalis nervi vagi und tractus solitarii eine wichtige Rolle (42). Beispiele für eine Schädigung dieser Strukturen bieten eine Fallserie aus drei pädiatrischen Fällen (43) sowie ein weiterer Fallbericht (44). Diese berichten von ausgeprägten gastrointestinalen Symptomen wie gaströsophagealem Reflux und Erbrechen bei Hirnstammgliomen. Auch der Fall einer Gastroparese nach bilateralem Infarkt der Arteria cerebelli posterior inferior zeigte deutliche Symptome nach Schädigung dieser Kerngebiete (45).

Beim Morbus Parkinson weist die Gastroparese mehrere Ätiologien auf. Hier spielen Lewy-Pathologien sowohl im ENS als auch im Hirnstamm eine Rolle (24).

Auch Patienten mit Kopfverletzungen zeigen in klinischen Studien häufig eine ver-

zögerte Magenentleerung (22,23) und Feeding-Intolerance (22,46). Es konnte gezeigt werden, dass bei isolierter Kopfverletzung eine Hypoperfusion mit Ischämie des Magens auftritt (47).

Der Einfluss von Schlaganfällen auf die Magenmotilität ist in klinischen Studien bisher wenig untersucht worden. Es existiert jedoch eine Studie, die eine verzögerte Magenentleerung in der Akutphase nach Schlaganfall vermuten lässt. Im Vergleich zu Gesunden wurde eine verzögerte Medikamentenresorption gemessen (48). Bei intrazerebraler Blutung konnte, im Gegensatz zu isoliertem zerebralem Trauma (47), keine Magenischämie festgestellt werden (49).

Unbestritten ist, dass der Kortex das VNS beeinflusst (50). Diese Beeinflussung konnte insbesondere bei Schlaganfällen des rechten Inselkortex beobachtet werden. So wurde eine Sympathikusaktivierung bei Läsionen in diesem Areal nachgewiesen, die sich als eingeschränkte Herzratenvariabilität (51) und als Immunsuppression (52) äußerte. Bei Schlaganfallpatienten zeigte sich zudem Erbrechen als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Pneumonie (53), sodass Magenmotilitätsstörungen im Rahmen des Schlaganfalls als möglicher Risikofaktor für infektiöse Komplikationen in Betracht kommen.

Zusätzlich zur Steuerung und Modulation durch das Nervensystems spielen auch systemische Krankheiten an sich eine Rolle. Bei schwerer Krankheit, beispielsweise im septischen Schock, kann es zur Hypoperfusion des Gastrointestinaltraktes und damit zu einer AGI kommen (10). Die Hypoperfusion des Gastrointestinaltraktes wiederum führt zu Schädigungen der Darmwand mit erhöhter Gefahr für das Eindringen von Keimen und damit in einen Circulus vitiosus (10).

Weitere Ursachen für eine gestörte gastrointestinale Motilität auf der Intensivstation können Medikamente sein, insbesondere Opiate (33,34). Opiate verzögern die Magendarmpassage und erhöhen den Muskeltonus des Pylorus. Klinisch kann sich dies als Übelkeit, Erbrechen und Obstipation äußern (54).

## **1.2 Beurteilung der Magenmotilität**

Zum Krankheitsbild der Gastroparese gehören eine symptomatische Komponente und eine quantifizierbare verzögerte Magenentleerung. Die Symptome zeigen sich häufig als Erbrechen, Reflux über die Magensonde oder Übelkeit. Die Methoden zur Quantifizierung der Magenentleerung werden im Folgenden dargestellt.

### 1.2.1 Überblick Messmethoden

---

Aspiration des Mageninhalts über eine Ernährungssonde (aGRV)

Szintigraphie

Paracetamol-Absorptionstest

Isotope-Atemtest

Magnetresonanztomographie

Ultraschall

Refraktometrie

---

#### **Tabelle 1.1 Methoden zur Bestimmung der Magenentleerung**

Zur Quantifizierung der Magenentleerung gibt es verschiedene Methoden (Tabelle 1.1). Im klinischen Alltag wird häufig der Mageninhalt über die Ernährungssonde aspiriert und das Volumen gemessen (aspiriertes GRV, aGRV) (13). Es konnte jedoch keine Korrelation von hohen aGRV mit Aspiration und Pneumonie festgestellt werden, sodass von einer niedrigen Sensitivität ausgegangen wird (55,56). Die Messung kann nicht die verschiedenen Bestandteile des Mageninhaltes wie Nahrung, Speichel und Magensaft unterscheiden (57). Es besteht Uneinigkeit bezüglich der Grenzwerte, ab denen von einer verzögerter Magenentleerung gesprochen wird (9). Es ist möglich, dass durch die Produktion von Verdauungssäften das GRV steigt, während die Nahrung weitertransportiert wird und das Nahrungsvolumen somit abnimmt (57). Die Szintigraphie hingegen erlaubt eine dynamische Erfassung der Magenentleerung und stellt den Goldstandard dar (15,17,56). Sie ist jedoch sehr kosten- und zeitaufwendig, und birgt das Risiko einer Strahlenbelastung, sodass sie sich weder für den Routinegebrauch, noch für wiederholte Messungen eignet (56). Zudem ist eine Messung bei intensivpflichtigen Patienten aus logistischen Gründen meist nicht möglich. Weitere dynamische Methoden sind der Paracetamol-Absorptionstest, der Isotope-Atemtest (<sup>13</sup>C-Octanoat- oder <sup>13</sup>C-Acetat-Atemtest), die Magnetresonanztomographie (MRT) und Ultraschall (56).

Die serielle Refraktometrie ist ebenfalls eine Methode, die eine dynamische Einschätzung der Magenentleerung erlaubt. Im Vergleich zu den genannten apparativen Methoden ist die serielle Refraktometrie kostengünstig, nebenwirkungsarm und nicht aufwendig. Allerdings ist sie kaum validiert und noch nicht etabliert (56).

## 1.2.2 Serielle Konzentrationsbestimmung

### 1.2.2.1 Bestimmung des Volumens im Magen

Chang et al. beschrieben erstmals die Methode der seriellen Refraktometrie zur Bestimmung der Magenentleerung (57,58). Das Verfahren beruht auf der Tatsache, dass durch Konzentrationsbestimmungen und Verdünnung das Volumen im Magen berechnet werden kann (57,59).

Die Grundlage dieser Methode ist beispielsweise aus der Allgemeinen Pharmakologie bekannt. Das Verteilungsvolumen  $V$  eines Medikaments wird aus der intravenös applizierten Dosis  $D$  durch die gemessene Konzentration im Plasma  $C$  berechnet (60).

$$V = \frac{D}{C} \quad (1)$$

Soll das Volumen ( $V$ ) im Magen bestimmt werden, kann also über die Magensonde eine Dosis ( $D$ ) eines Stoffes (beispielsweise eine Bolusgabe enterale Nahrung) in den Magen gegeben werden. Nach Durchmischung durch mehrmaliges Aspirieren und wieder Hineingeben kann eine kleine Probe aspiriert werden, aus der die Konzentration ( $C$ ) bestimmt wird (57).

Wird der Mageninhalt verdünnt (beispielsweise mit 50 ml Wasser), ändert sich die zuvor hineingegebene Dosis Nahrung nicht.

$$D_1 = D_2 \quad (2)$$

Das Produkt aus Volumen und Konzentration bleibt gleich.

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2 \quad (3)$$

Da bekannt ist, mit welchem Volumen verdünnt wird, kann  $V_2$  ersetzt werden.

$$V_1 \cdot C_1 = (V_1 + 50 \text{ ml}) \cdot C_2 \quad (4)$$

Die Formel wird nach  $V_1$  umgestellt.

$$V_1 = \frac{C_2 \cdot 50 \text{ ml}}{C_1 - C_2} \quad (5)$$

Da  $D$  in dieser Formel ersetzt wurde, ist es zur Berechnung des Volumens im Magen nicht notwendig, die Nahrungsdosis zu kennen.

Nun soll die Konzentration mit einem Messgerät bestimmt werden. Der Messwert ( $M$ ) steht dann idealerweise in linearer Abhängigkeit zur Konzentration ( $C$ ).

$$M = k \cdot C \quad (6)$$

Der Messwert kann entsprechend Formel 5 direkt zur Berechnung von  $V_1$  eingesetzt werden, denn um die Konstante  $k$  kann gekürzt werden.

$$V_1 = \frac{M_2 \cdot 50 \text{ ml}}{M_1 - M_2} \quad (7)$$

### 1.2.2.2 *Bestimmung des Nahrungsvolumens*

Zusätzlich zur Bestimmung des Volumens kann die Bestimmung der Nahrungsmenge im Magen sinnvoll sein. Dies soll anhand folgenden Beispiels erläutert werden: Bei einem Patienten passiert ein Großteil der Nahrung den Pylorus, das Volumen jedoch nimmt kaum ab, weil viel Speichel und Magensaft produziert wurden. In diesem Fall sollte man nicht von einer pathologischen Magenmotilität ausgehen (58).

Es wird also nach der im Magen verbliebenen „Dosis“ Nahrung gesucht.

$$V \cdot C = D \quad (8)$$

Hierzu kann das ermittelte Volumen (siehe Formel 7), der Messwert und die Konstante (siehe Formel 5) genutzt werden.

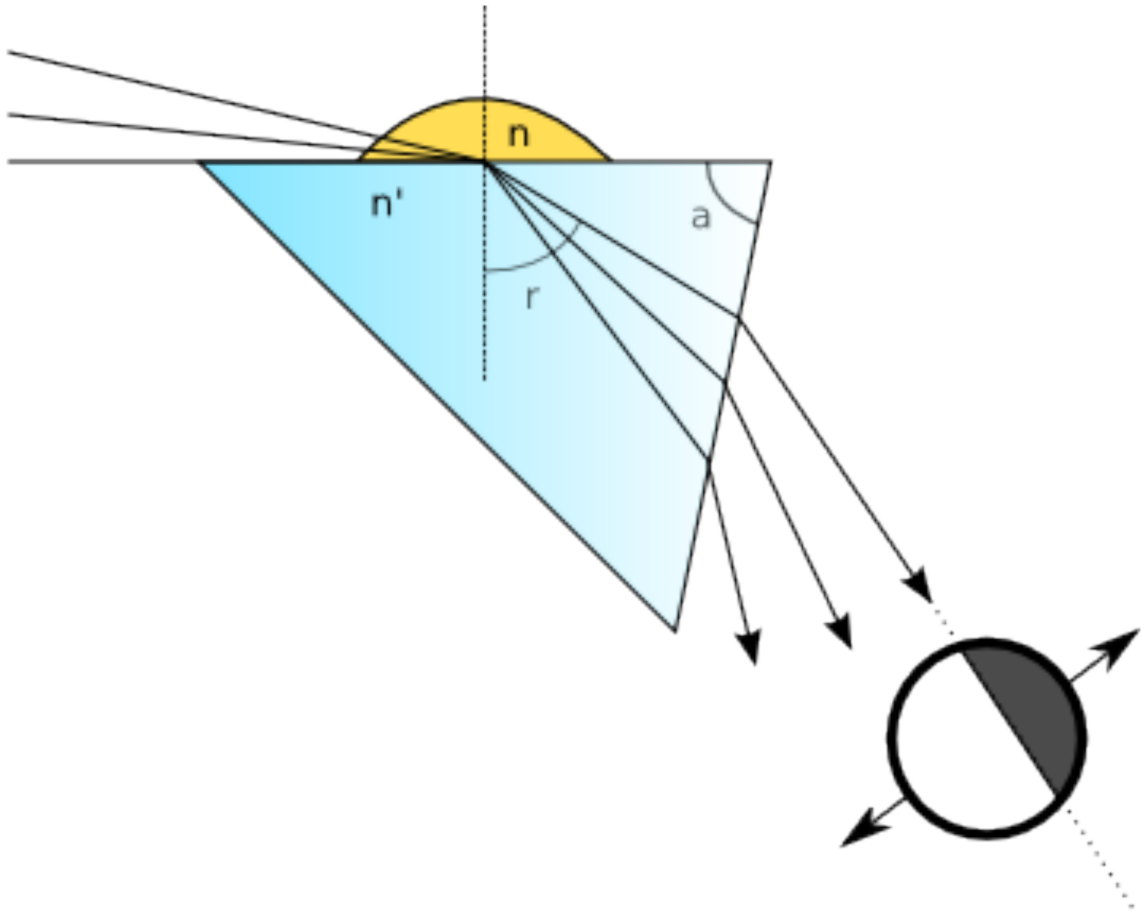
$$V \cdot \frac{M}{k} = D \quad (9)$$

### 1.2.2.3 *Refraktometrie*

Die Methode, mit der Chang et al. die Konzentration der enteralen Nahrung im Magen bestimmt haben, ist die Refraktometrie (57–59,61).

Hierbei handelt es sich um ein optisches Verfahren, welches die Lichtbrechung und Reflexion am Übergang von einem Medium zu einem anderen nutzt (siehe Abbildung 1.1), sodass an der Grenze zwischen Hell und Dunkel der Brechungsindex der

getesteten Flüssigkeit bestimmt werden kann (62).



#### Abbildung 1.1 Prinzip der Refraktometrie

An der Grenzfläche zwischen Probeflüssigkeit (gelb) und Prisma (blau) des Refraktometers wird das Licht gebrochen. Bei einer optisch weniger dichten Probeflüssigkeit würde das Licht stärker gebrochen und die helle Fläche würde kleiner. An der Grenze von Hell zu Dunkel kann nun anhand einer Skala der Brechungsindex der Probeflüssigkeit abgelesen werden. Quelle: Von Démosthène - Eigenes Werk, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=33396579>

Der Brechungsindex verhält sich linear zum Stoffmengenanteil eines Gemisches (63). An einigen Refraktometern kann dementsprechend direkt der Brix-Wert abgelesen werden. Der Brix-Wert ist eine Maßeinheit für die relative Dichte von Flüssigkeiten und die Skala entspricht der Saccharosekonzentration in einer Saccharose/Wasserlösung (62). Beispielsweise entspricht eine Lösung mit 10 g Saccharose und 90 g Wasser einem Brix-Wert von 10. Das Refraktometer wird also mit reinem Wasser auf den Brix-Wert 0 kalibriert.

Formel 6 entsprechend ist der Brix-Wert (BV) von der Konzentration der enteralen Nahrung bei Mischung mit Wasser abhängig. Die Konstante ( $k$ ) ist spezifisch für die enterale Nahrung (57).

$$BV = k \cdot C \quad (10)$$

Chang et al. führten in-vitro Experimente durch, die zeigten, dass der Brix-Wert einer enteralen Nahrung erstens eine geringe Variabilität aufweist und zweitens eine lineare additive Funktion der Konzentration der Bestandteile einer enteralen Nahrung darstellt. Der Brix-Wert ist hierbei weitestgehend unabhängig von pH, Temperatur und dem Einfluss des Magensaftes (59).

### **1.3 Fragestellung und Zielsetzung**

Bisher haben wenige Studien die Ernährung und ernährungsassoziierte Komplikationen neurologischer Intensivpatienten erfasst. Daher sollen im ersten Teil dieser Arbeit (Kapitel 2.1, 3.1 und 4.1) in einer retrospektiven Studie die Inzidenz für Feeding-Intolerance und assoziierte Risikofaktoren erfasst werden. In diesem Zusammenhang stellt sich insbesondere die Frage, ob Schlaganfallpatienten gegenüber anderen neurologischen Intensivpatienten ein erhöhtes Risiko für eine Feeding-Intolerance aufweisen.

Die häufigsten gastrointestinalen Komplikationen kritisch kranker Patienten sind Störungen der Magenentleerung, die sich als hohe GRV, Erbrechen oder Regurgitation äußern (6). Da neurologische Intensivpatienten aufgrund von Schluckstörungen oder Beatmung häufig über Ernährungssonden ernährt werden, bietet sich die in Kapitel 1.2.2.1 und 1.2.2.2 beschriebene serielle Konzentrationsbestimmung, als Messmethode an. Im zweiten Teil dieser Arbeit (Kapitel 2.2, 3.2 und 4.2) sollen daher Methoden zur Konzentrationsbestimmung in Laborexperimenten auf ihre Messgenauigkeit untersucht werden. Zum einen soll die Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung von enteraler Nahrung durch Refraktometrie überprüft werden, die Chang et al. gezeigt haben (59). Zum anderen stellt sich die Frage, ob die Refraktometrie oder eine andere Methode die Konzentration der Sondennahrung im Gemisch genauer erfassen kann. Der mittels Refraktometrie erfasste Brechungsindex ergibt sich aus allen Komponenten der getesteten Flüssigkeit. Daher wurden als Vergleichsmethoden zwei Methoden gewählt die spezifischer messen: die Glukosebestimmung mit einem Blutzuckermessgerät und die Proteinbestimmung mit Bradford-Test. Zusätzlich sollen hierdurch Richtung, Ursache und Ausmaß von Messwertabweichungen durch den Einfluss von Magensaft erhoben werden.

Die Methode der seriellen Konzentrationsbestimmung zur Messung der Magenentleerung soll im dritten Teil dieser Arbeit (Kapitel 2.3, 3.3 und 4.3) im Rahmen einer Pilotstudie in der klinischen Anwendung erprobt werden. Es soll ermittelt werden, ob die so diagnostizierte verzögerte Magenentleerung mit Symptomen einer Feeding-Intolerance assoziiert ist. Ist dies der Fall, bietet die Messung das Potenzial zur individuellen Dosierung der enteralen Ernährung an die Magentransportrate. Besonders neurologische Intensivpatienten weisen sowohl ein hohes Risiko für ungenügende Kalorienzufuhr als auch für Aspirationen auf (64). Daher sollen im dritten Teil der Arbeit zusätzlich Patienten mit einem hohen Risiko einer verzögerten Magenentleerung identifiziert werden, die potenziell von einem Monitoring der Magenentleerung durch serielle Messung profitieren können. Von besonderem Interesse sind in dieser Arbeit Art, Lokalisation und Schwere der Hirnschädigung als Risikofaktor für eine verzögerte Magenentleerung.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Retrospektive Studie: Feeding-Intolerance neurologischer Intensivpatienten**

Ziel dieser Studie war es, die Epidemiologie ernährungsassoziierter Störungen neurologischer Intensivpatienten zu erfassen und die Frage zu beantworten, ob Schlaganfallpatienten eine höhere Chance für gastrointestinale Komplikationen aufweisen als die Nicht-Schlaganfallpatienten in dieser Kohorte.

#### **2.1.1 Patienten**

Für diese retrospektive Kohortenstudie wurden Patientenakten der Klinik für Neurologie der Universität Rostock ausgewertet. Als Einschlusskriterium galt ein Aufenthalt von 14 oder mehr Tagen auf der Intensivstation im Zeitraum von November 2013 bis März 2015. Als Ausschlusskriterien wurden akute gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale Operationen, gastrointestinale Tumore in der Anamnese, sowie andere Situationen, die eine absolute Nahrungskarenz notwendig machen, definiert. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen sich eine unzureichende Dokumentation herausstellte.

Die eingeschlossenen Patienten wurden in eine Schlaganfallgruppe (SG) und eine Nicht-Schlaganfallgruppe (NSG) eingeteilt. Patienten mit der Hauptdiagnose eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer subarachnoidalen Blutung

wurden der SG zugerechnet. Der NSG wurden alle anderen akuten neurologische Erkrankungen zugeteilt. Für die NSG galt als zusätzliches Ausschlusskriterium ein stattgehabter Territorialinfarkt.

### 2.1.2 Datenerhebung

Aus den Patientenakten wurden folgende Daten erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Behandlungsdauer, Hauptdiagnose, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II), das Vorliegen von Polyneuropathie, Diabetes mellitus, Systemischem inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), und das Outcome.

Bei Schlaganfallpatienten wurde zusätzlich die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) erfasst.

Zusätzlich zur neurografisch gestellten Diagnose Polyneuropathie wurde bei beidseitigem Ausfall des Achillessehnenreflexes das Vorliegen einer Polyneuropathie angenommen.

Patienten wurden bei anamnestisch bekanntem Diabetes mellitus oder bei Vorliegen einer spontanen Plasmaglukose über 11,1 mmol/l sowie nüchtern über 7,0 mmol/l zur Diabetesgruppe gerechnet. Als Ausnahme zählte ein erhöhter Blutzuckerwert im zeitlichen Zusammenhang zur intravenösen Ernährung.

Ein SIRS wurde diagnostiziert, wenn 2 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt waren: Körpertemperatur  $> 38,0$  °C oder  $< 36,0$  °C, Herzfrequenz  $> 90$ /min, Atemfrequenz  $> 20$ /min oder Hyperventilation mit Kohlenstoffdioxidpartialdruck  $< 4,3$  kPa, Leukozyten  $> 12\ 000/\mu\text{l}$  oder  $< 4000/\mu\text{l}$  oder Linksverschiebung mit  $> 10$  % stabkernigen Granulozyten im Differenzialblutbild (65). War eine Tachykardie durch ein Vorhofflimmern ausreichend erklärbar, wurde dies nicht als positives Kriterium gerechnet.

Das Outcome wurde in den Kategorien Entlassung nach Hause, Entlassung in ein anderes Krankenhaus, Entlassung in eine Reha-Einrichtung oder Tod eingeteilt.

Folgende Daten wurden im Verlauf der Tage 1-5 und am Tag 10 nach Aufnahme erfasst:

Ernährung: Das Vorhandensein einer Magensonde oder perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG), die enterale (inklusive orale) und intravenöse Energiezufuhr, die enterale (inklusive orale) und intravenöse Volumenzufuhr, Reflux über die Magensonde, Übelkeit, Erbrechen und Stuhlgang.

Medikamente: Opioide (Fentanyl, Sufentanil und Piritramid) und Prokinetika

(Erythromycin, Domperidon, Metoclopramid) inklusive Dosierung, Katecholamine (Noradrenalin, Dobutamin).

Bewusstsein: Glasgow Coma Scale (GCS)

Zur Auswertung wurde ein Score entwickelt, um das Auftreten und die Schwere einer Feeding-Intolerance zu erfassen. Die Cumulative Alteration of Gastrointestinal Motility (CAGIM) zählt jeweils 1 Punkt für das Auftreten von Reflux über die Magensonde, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation (4 Tage ohne Stuhlgang) und die Gabe eines Prokinetikums. Es können also jeweils maximal 5 Punkte an den Tagen 1 bis 5 nach Aufnahme erreicht werden. An Tag 10 kann nur ein CAGIM von 4 erreicht werden, da der Nachweis einer Obstipation anhand eines einzelnen Tages nicht möglich ist.

### **2.1.3 Statistische Auswertung**

Zur Auswertung der Daten wurden LibreOffice Calc 3.6 (The Document Foundation, Berlin), MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika) und SPSS 20 (IBM, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika) genutzt. Quantitative Variablen wurden mit einem Zweistichproben-*t*-Test analysiert. Qualitative Variablen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde für beide Tests auf  $p < 0.05$  gesetzt.

## **2.2 Experimentelle Studie: Messmethoden zur Erfassung der Magenentleerung**

Ziel der in diesem Kapitel beschriebenen Experimente war es, die Genauigkeit der verschiedenen Methoden zur Konzentrationsbestimmung der enteralen Nahrung zu ermitteln und zu vergleichen. Die Präzision dieser Messwerte ist wichtig, um das GRV sowie den Nahrungstransport aus dem Magen exakt berechnen zu können (siehe auch Kapitel 1.2.2.1).

### **2.2.1 Enterale Nahrungen**

Die Sondennahrung Fresubin Original fibre und die Trinknahrung Fresubin Energy Drink (beide Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) wurden verwendet, um die Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung zu testen. Tabelle 2.1 zeigt eine Übersicht der Nährstoffe der verwendeten enteralen Nahrungen im Vergleich mit der von Chang et al. verwendeten Nahrung (66–68).

	<b>Fresubin Original fibre</b>	<b>Fresubin Energy Drink</b>	<b>Osmolite HN</b>
<b>Eiweiße</b>	Milcheiweiß, Sojaweiweiß	Milcheiweiß	Caseinate und Sojaweiweiß
<b>Kohlenhydrate</b>	Maltodextrin	Maltodextrin, Zucker	Maltodextrin
<b>Fette</b>	Sonnenblumenöl, Rapsöl, Fischöl	Rapsöl, Sonnenblumenöl, Sojaletecithin	Färberdistelöl, Rapsöl, Mittelkettige Triglyceride
<b>Eiweiß g/100ml</b>	3,8	5,6	4,43
<b>Kohlenhydrate g/100ml</b>	13,0	18,5 - 18,8	14,39
<b>davon Glukose</b>	0,14	0,20-0,23	Keine Angabe
<b>Fett g/100 ml</b>	3,4	5,8	3,47
<b>Energie kcal/100 ml</b>	100	150	106

**Tabelle 2.1: Vergleich der Nährstoffe der in dieser Arbeit und von Chang et al. verwendeten enteralen Nahrungen**

Da es sich bei Fresubin original fibre um eine in Deutschland gebräuchliche Sondennahrung handelt, soll der Fokus im folgenden auf dieser Nahrung liegen. Fresubin energy drink wurde ebenfalls getestet, hier sei auf die Abbildungen im Anhang verwiesen (Abbildungen 7.5 und 7.6).

### 2.2.2 Künstlicher Magensaft

Künstlicher Magensaft (Simulated Gastric Fluid) wurde nach dem Protokoll der United States Pharmacopeia (29th revision) für jeden Versuchstag frisch hergestellt. Hierzu wurden 2,0 g Natriumchlorid und 3,2 g Pepsin in 7,0 ml Salzsäure und genug destilliertem Wasser gelöst, um 1000 ml zu erhalten (69).

Das Pepsin (Sigma-Aldrich, Steinheim; EC 3.4.23.1) wurde aus der Magenmukosa des Schweins gewonnen und hat nach Herstellerangaben eine Aktivität von 1031 U/mg. Es wurde 37%ige rauchende Salzsäure (Carl Roth, Karlsruhe; CAS 7647-01-0) verwendet.

Nach Herstellung wurde der pH-Wert mit dem pH-Meter CG 840 (Schott-Geräte GmbH, Hofheim am Taunus) und der Brix-Wertes mit dem Refraktometer (s.u.) bestimmt.

### 2.2.3 Refraktometrie

Das verwendete Handrefraktometer PCE-032 (PCE Deutschland GmbH, Meschede) ist in Abbildung 2.1 dargestellt. Es verfügt über eine automatische Temperaturkompensation und hat eine Genauigkeit von  $\pm 0,2\%$  (70).

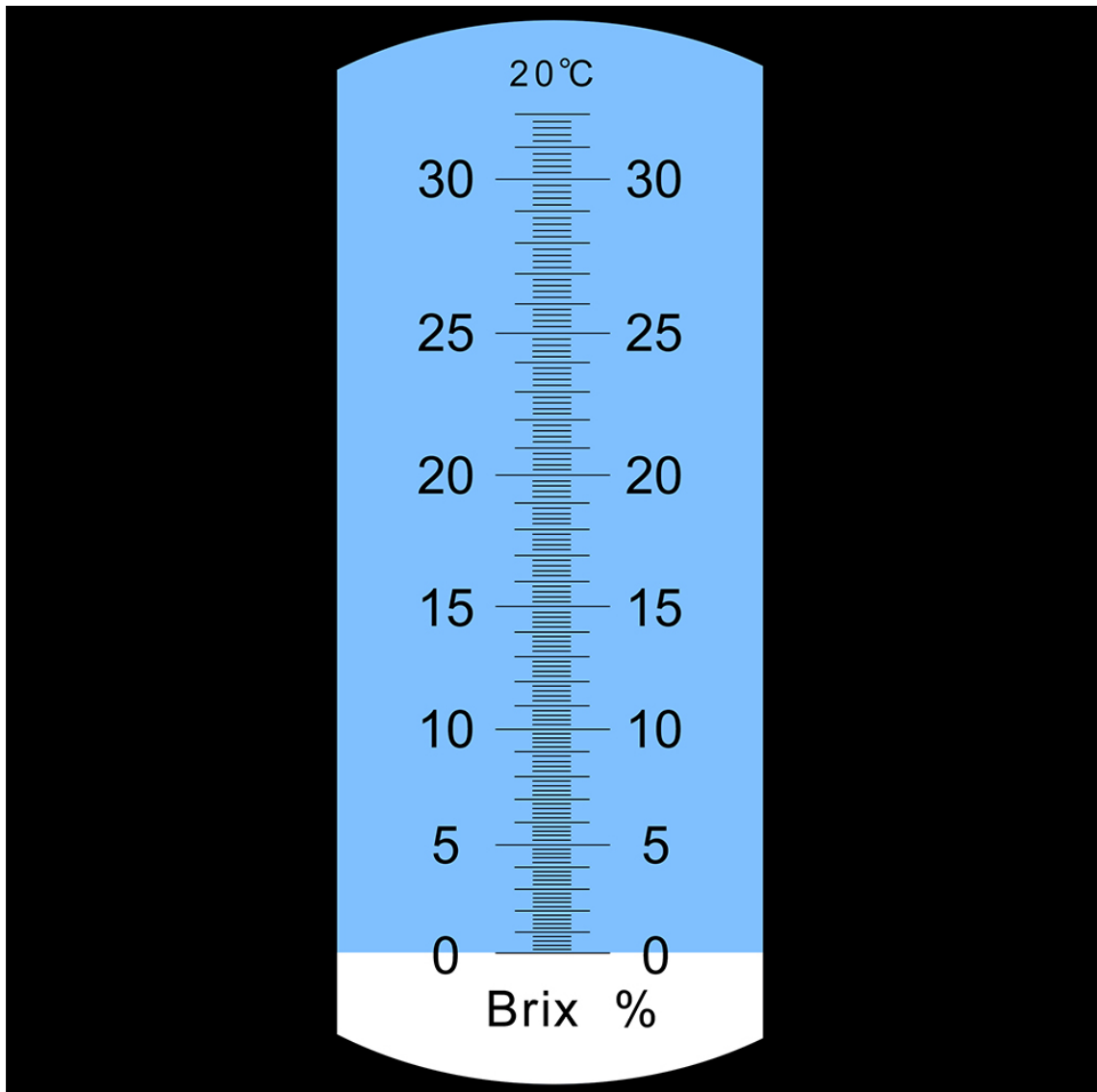


**Abbildung 2.1 Handrefraktometer PCE-032**

Von links nach rechts: Prisma, Deckel, Okular. Quelle: PCE Deutschland GmbH.

Da es zur Messung des Zuckergehaltes entwickelt wurde, ist die Skala als Brix-Wert angegeben.

Vor jedem Messtag wurde das Refraktometer mit abgekochtem Leitungswasser auf den Brix-Wert 0,0 justiert (siehe Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.2 Blick durch das verwendete Refraktometer**

Die Grenze zwischen Hell und Dunkel wird durch den Brechungsindex der Testsubstanz bestimmt. An dieser kann auf der Skala der Brix-Wert abgelesen werden. Quelle: PCE Deutschland GmbH.

Zur Messung wird ein Tropfen der zu messenden Flüssigkeit auf das Prisma des Refraktometers gegeben und der Deckel wird auf die Flüssigkeit herunter geklappt. Dabei ist darauf zu achten, dass keine Luftblasen eingeschlossen werden. Nun wird das Refraktometer wie ein Fernrohr vor ein Auge ins Licht gehalten und der Brix-Wert kann abgelesen werden.

#### **2.2.4 Glukosebestimmung mit Blutzuckermessgeräten**

Als weitere Methode zur Konzentrationsbestimmung wurde das Blutzuckermessgerät Contour next (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) und die zugehörigen Contour next-Sensoren (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) verwendet. Die Glukosekonzentration im

Teststreifen wird durch Reduktion mittels FAD-Glukose-Dehydrogenase gemessen (71). Der Messbereich beträgt 0,6 – 33,3 mmol/l. Hämatokritwerte zwischen 0 % und 70 % werden kompensiert und wirken sich nicht signifikant auf die Messergebnisse aus (71).

Vor Beginn der Messungen erfolgte eine Qualitätskontrolle des Gerätes mit Contour-Next-Kontrolllösungen (Bayer Vital GmbH, Leverkusen).

Zur Messung wurde ein Tropfen des Gemisches auf eine Folie aus Paraffin-Wachs und Polyolefin (Parafilm, Sigma-Aldrich, Steinheim) gegeben. Für jede Messung wurde ein neuer Sensor in das Gerät eingeführt. Dieser wurde seitlich an den Tropfen herangeführt, bis das Gerät eine genügende Probemenge zurückmeldete.

### **2.2.5 Proteinbestimmung mit Bradford-Test**

Als dritte Methode zur Konzentrationsbestimmung diente der Bradford-Test (72). Zunächst wurde das Photometer (BioPhotometer 6131, Eppendorf, Hamburg) kalibriert. Hierzu wurde Milchprotein (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, CAS 9005-46-3) in destilliertem Wasser gelöst, sodass Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 10, 20, 25, 50, 100, 150 und 200 µg/ml entstanden. Zu 100 µl Probe wurden 900 µl Bradford-Reagenz (Sigma-Aldrich, Steinheim) hinzugegeben. Nach 5 min Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Absorption bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt.

Dann wurde die Sondennahrung wie in Kapitel 2.2.6 beschrieben gemessen. Die Mischungen mit 100 % und 50 % Volumenanteil der Sondennahrung wurden 1000fach, die anderen Mischungen mit geringerem Volumenanteil 100fach mit destilliertem Wasser verdünnt um im linearen Messbereich des Photometers zu messen. Auch hier wurden zu 100 µl Probe 900 µl Bradford-Reagens gegeben. Nach 5 min Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Proteinmenge durch Photometrie bestimmt.

### **2.2.6 Durchführung der Messungen**

Es wurden Mischungen mit verschiedenen Konzentrationen der Sondennahrung hergestellt. Hierzu wurde ein Lösungsmittel mit Sondennahrung (Fresubin original fibre) gemischt, sodass Konzentrationen von 100 %, 50 %, 33 %, 25 %, 20 %, 10 %, 5 % Sondennahrung entstanden. Als Lösungsmittel diente in einer Versuchsreihe abgekochtes Leitungswasser und in einer anderen Versuchsreihe künstlicher Magensaft. Jede Konzentrationsstufe wurde einzeln hergestellt, sodass keine Folgefehler durch wiederholte Verdünnung entstehen konnten. Jede Mischung wurde in einem eigenen mit Deckel verschließbaren Reaktionsgefäß aufbewahrt. Von jeder Mischung wurden der

Brix-Wertes mittels Refraktometrie, die Glukosekonzentration mittels Blutzucker-messgerät und die Proteinkonzentration mittels Bradford-Test bestimmt. Nach dieser Messung wurde 240 Minuten bei 37 °C inkubiert, um mögliche Messwert- veränderungen durch die enzymatische Aktivität zu erfassen. Es wurde dieser Zeitraum gewählt, da ein Standardprotokoll zur Messung der Magenentleerung diesen Zeitraum umfasst (17). Um die enzymatische Aktivität zu beenden, wurden die Mischungen nach der Inkubation in Eiswasser gekühlt und dann erneut mit allen drei Messmethoden gemessen.

### **2.2.7 Kalibrierung mit weiteren enteralen Nahrungen**

Zusätzlich wurden weitere Verdünnungsreihen aus verschiedenen Ernährungslösungen und Wasser erstellt, um die Regressionsgerade zu bestimmen, welche die Abhängigkeit des Brix-Wertes von der Konzentration der Sondennahrung beschreibt (siehe Kapitel 1.2.2.3, (k) in Formel 10). Für diese Messungen wurden folgende Ernährungslösungen verwendet: eine 10%ige Glukoselösung (BBraun, Melsungen) sowie Fresubin Original Fibre, Fresubin Diben Drink, Fresubin Dysphago Plus, Fresubin Energy Drink und Fresubin 2kcal Drink (alle Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg).

### **2.2.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit LibreOffice Calc 3.6 (The Document Foundation, Berlin). Für die Regressionsgeraden wurde das Bestimmtheitsmaß und das 95 %-Konfidenzintervall der Steigung berechnet (siehe (73)).

## **2.3 Klinische Pilotstudie: Erfassung der Magenentleerung mittels Refraktometrie**

Ziel dieser Studie war es, die Methode der seriellen Refraktometrie klinisch zu erproben. Hierbei sollte geklärt werden, welche Parameter, die durch die serielle Refraktometrie erfasst werden können, mit gastrointestinalen Komplikationen assoziiert sind, um dann als Screening-Methode für gefährdete Patienten dienen zu können.

Zusätzlich sollte die Magenentleerung bei neurologischen Intensivpatienten im Rahmen einer Pilotstudie systematisch erfasst werden, um mögliche Zusammenhänge von verzögerter Magenentleerung mit demografischen und krankheitsspezifischen Parametern zu erkennen.

### **2.3.1 Patienten**

Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis September 2016 auf der Intensivstation der

Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden, kamen für die Studie in Betracht.

Einschlusskriterium war die klinische Indikation einer Ernährungssonde (Magensonde oder PEG). Die Indikation für eine Ernährungssonde bestand, wenn eine orale Nahrungsaufnahme nicht möglich war, beispielsweise bei Dysphagie oder Beatmung. Bei zu erwartender, lang andauernder, enteraler Ernährung wurde eine PEG-Sonde angelegt. Auf der genannten Station wurde regelhaft eine Magensonde mit 14 Charrière (Flocare Nutrisoft®, Nutricia Medical Devices, Schiphol Airport, Niederlande) verwendet.

Zum Ausschluss führten obere gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale Tumore, gastrointestinale Operationen in der Anamnese, sowie andere klinische Situationen, die eine absolute Nahrungskarenz nötig machten.

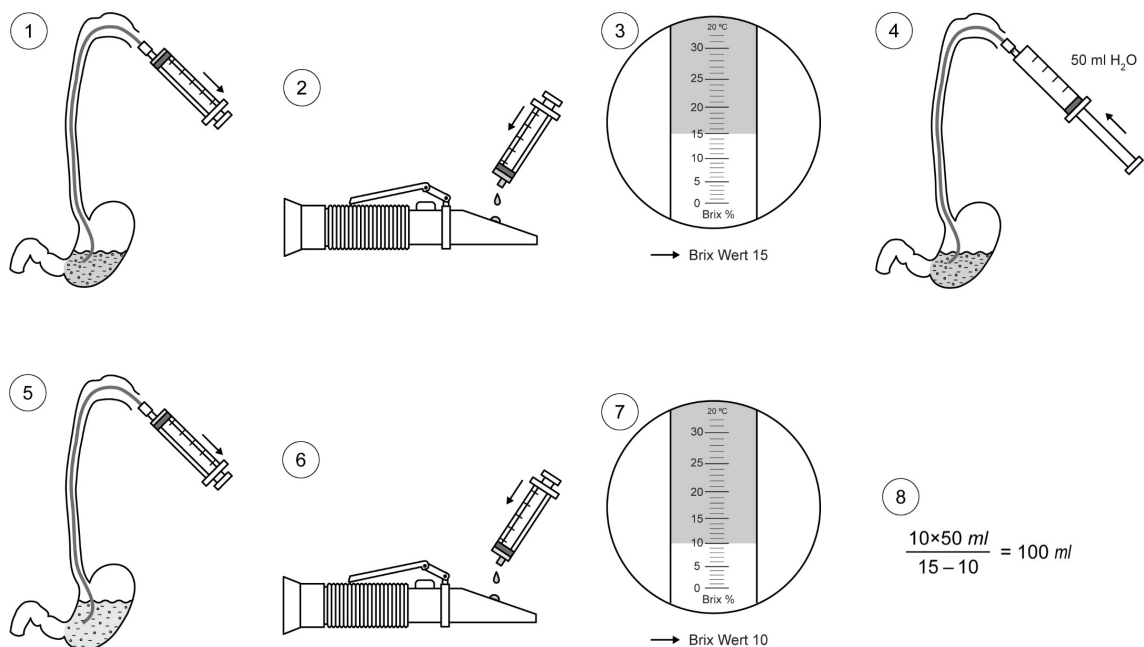
Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock unter der Identifizierungsnummer A-2013-0025 genehmigt.

### **2.3.2 Messung**

Die serielle Refraktometrie zur Beurteilung der Magenfunktion erfolgte nach dem theoretischen Prinzip, welches in der Einleitung unter Kapitel 1.2.2 beleuchtet wurde. Im Kapitel 2.2.3 wurde das verwendete Refraktometer und die Messung des Brechungsindex dargestellt. In diesem Abschnitt wird nun das praktische Vorgehen am Patientenbett erläutert.

Um die Messungen möglichst wenig durch vorherige enterale Zufuhr zu beeinflussen, wurde sie nach einer mindestens achtstündigen Karenz enteraler Nahrungsflüssigkeits- und Medikamentengabe durchgeführt. Es wurde morgens in der Zeit zwischen 6 und 10 Uhr gemessen. In der Regel wurde der Mageninhalt zunächst aspiriert. Hierzu wurden Blasenspritzen mit einem Fassungsvermögen von 60 ml verwendet, sodass das genaue Volumen des Aspirates nur bis 60 ml erfasst werden konnte. Brix-Wert und pH-Wert des Aspirates wurden in das Studienprotokoll aufgenommen. Der pH-Wert des Aspirates wurde mit den pH-Indikatorstäbchen McolorpHast (Merck Millipore, Billerica, Vereinigte Staaten von Amerika) gemessen. Diese weisen einen Messbereich von pH 0 – 14 auf. Konnte das Farbmuster der Indikatorstäbchen nicht eindeutig einem pH-Wert zugeordnet werden, so wurde der Mittelwert aus den benachbarten Werten gebildet. Falls kein Aspirat über die Ernährungssonde

gewonnen werden konnte, wurde die Lage der nasogastralen Sonde mittels Luftinsufflation und Auskultation kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Nun wurde die Testnahrung (50 ml) über die Sonde zugeführt. Für diese wurden Fresubin energy Drink, Fresubin Original Fibre, Fresubin 2 kcal Drink (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) oder eine 10%ige Glukoselösung verwendet. Zur Durchmischung wurde der Mageninhalt mindestens drei Mal in die Blasenspritze aspiriert und wieder zugeführt. Anschließend wurden ca. 2 ml des Mageninhaltes zur ersten Probenmessung entnommen. Nach Dilution des Mageninhalts mit einer bestimmten Menge Wasser (50 ml) und Durchmischung wurde die zweite Proben entnommen. Aus den Messwerten der beiden Proben wurde das Flüssigkeitsvolumen im Magen sowie der Anteil der darin enthaltenen Nahrung berechnet (Abbildung 2.3).



**Abbildung 2.3 Beispiel für Messung und Berechnung des GRV**

1. Über die Magensonde werden ca. 2 ml aus dem Magen entnommen. 2. Diese werden auf das Prisma des Refraktometers gegeben. 3. Nun wird das Refraktometer gegen das Licht gehalten und der Brix-Wert kann abgelesen werden. 4. Dann werden 50 ml Wasser über die Magensonde in den Magen gegeben. Durch dreimaliges Aspirieren und Wiederhineingeben wird der Mageninhalt verdünnt 5. Danach wird erneut eine Probe (2 ml) entnommen und 6. auf das Prisma des Refraktometers gegeben. 7. Der abgelesene Brix-Wert ist nun niedriger. 8. Aus den gemessenen Brix-Werten und dem Volumen des hinzugegebenen Wassers kann nun das Volumen im Magen (Bild 1) berechnet werden. Teile der Abbildung in Anlehnung an Chang et. al. (57).

Nach ca. einer Stunde (die genaue Zeitdifferenz wurde notiert) wurde der in Abbildung 2.3 beschriebene Ablauf wiederholt. In diesem Ablauf wurde die dritte und vierte Probe

aus dem Magen gemessen. Durch das nun berechnete zweite GRV und den darin enthaltene Nahrungsanteil konnte in Zusammenschau mit den ersten Messwerten der Volumentransport, der Nahrungstransport und der Kalorientransport (siehe Kapitel 2.3.3) berechnet werden.

War keine Aspiration über die Magensonde zur Entnahme der dritten Probe möglich, so wurde zusätzlich Wasser und/oder Nahrung hineingegeben. Diese zusätzliche Gabe wurde in der Berechnung der Transportraten berücksichtigt.

Kam es während der Messung zu Erbrechen, wurde diese abgebrochen.

### 2.3.3 Berechnung von Parametern der Magenentleerung

Mit der in Kapitel 1.2.2 beschriebenen seriellen Konzentrationsbestimmung können verschiedene Parameter der Magenentleerung berechnet werden. Zu den Parametern der Magenentleerung wurden für diese Arbeit das GRV, der Volumentransport (die Änderung des absoluten Volumens im Magen pro Zeit), der Nahrungstransport (die Änderung des absoluten Nahrungsvolumens im Magen pro Zeit), und der Kalorientransport (die Änderung des absoluten Energiegehaltes im Magen pro Zeit) bestimmt.

Als Ausgangspunkt für die Berechnung dienten folgende bekannte Werte:

$$BV_1; BV_2; BV_3; BV_4; 50 \text{ ml}; V_{\text{Wasser}}; V_{\text{Nahrung}}; k; \text{Energiedichte} \quad (11)$$

Entsprechend zu Formel 5 (Kapitel 1.2.2.1) kann aus den Brix-Werten ( $BV$ ) und der bekannten Menge Wasser zur Verdünnung ( $50 \text{ ml}$ ) das Volumen im Magen zum Zeitpunkt 1 ( $GRV_1$ ) und zum Zeitpunkt 2 ( $GRV_2$ ) berechnet werden.

$$GRV_1 = \frac{BV_2 - 50 \text{ ml}}{BV_1 - BV_2} \quad (12)$$

$$GRV_2 = \frac{BV_4 - 50 \text{ ml}}{BV_3 - BV_4} \quad (13)$$

Die zusätzliche Volumengabe ( $50 \text{ ml}$ ) wurde für  $GRV_2$  korrigiert. Außerdem wurde im Falle einer zusätzlichen Gabe von Wasser ( $V_{\text{Wasser}}$ ) oder Nahrung ( $V_{\text{Nahrung}}$ ) diese ebenfalls subtrahiert.

$$GRV_{2\text{korrigiert}} = GRV_2 - 50 \text{ ml} - V_{\text{Wasser}} - V_{\text{Nahrung}} \quad (14)$$

Mit diesem Wert konnte der Volumentransport berechnet werden.

$$\text{Volumentransport} = GRV_1 - GRV_{2\text{korr}} \quad (15)$$

Um den Anteil der Nahrung ( $\varphi$ ) im Gemisch zu bestimmen, wurde die Konstante ( $k$ ) verwendet, welche die Abhängigkeit des Brix-Wertes von Volumenkonzentration der Nahrung beschreibt. (Da es sich bei der Nahrung um eine wässrige Lösung handelt, ist davon auszugehen, dass sich Volumenanteil und Volumenkonzentration entsprechen.) Sie entspricht der Steigung der Regressionsgeraden der Verdünnungsreihe (siehe Formel 10; Kapitel 1.2.2.3).

$$\varphi_1 = \frac{BV_1}{k} \quad (16)$$

$$\varphi_2 = \frac{BV_3}{k} \quad (17)$$

Mit diesem Anteil kann nun das absolute Volumen der Nahrung im Magen ( $GRV_{\text{Nahrung}}$ ) bestimmt werden.

$$GRV_{\text{Nahrung } 1} = \varphi_1 \cdot GRV_1 \quad (18)$$

$$GRV_{\text{Nahrung } 2} = \varphi_2 \cdot GRV_2 \quad (19)$$

Im Falle einer zusätzlichen Nahrungsgabe ( $V_{\text{Nahrung}}$ ) vor dem zweiten Messpunkt wurde diese ebenfalls subtrahiert.

$$GRV_{\text{Nahrung } 2\text{korr}} = GRV_{\text{Nahrung } 2} - V_{\text{Nahrung}} \quad (20)$$

Mit diesen Werten konnte nun der Nahrungstransport berechnet werden.

$$\text{Nahrungstransport} = GRV_{\text{Nahrung } 1} - GRV_{\text{Nahrung } 2\text{korr}} \quad (21)$$

Der Nahrungstransport wurde mit der Energiedichte der Nahrung multipliziert, um den Kalorientransport zu erhalten.

$$\text{Kalorientransport} = \text{Nahrungstransport} \cdot \text{Energiedichte} \quad (22)$$

Um das berechnete GRV von dem durch Aspiration über die Ernährungssonde bestimmten GRV abzugrenzen, wird im Folgenden ersteres als bGRV und letzteres als aGRV abgekürzt.

### **2.3.4 Datenerfassung aus Patientenakten**

Die weiteren Daten wurden aus den Patientenakten entnommen. Wenn nicht anders beschrieben, wurde jeweils die Ausprägung der Variablen zum Zeitpunkt der Messung erfasst.

Folgende demografische Daten wurden erhoben: Geschlecht, Alter, Gewicht, gesamte Behandlungsdauer auf der Intensivstation, Liegedauer bis zur Messung, Outcome bei Entlassung (Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder auf eine Normalstation, Verlegung zur Anschlussheilbehandlung, verstorben).

Des Weiteren wurden die Hauptdiagnose, die zur Behandlung des Patienten auf Intensivstation führte, und das Vorliegen folgender Nebendiagnosen erfasst: Diabetes mellitus, epileptische Anfälle, Hirndruck, Polyneuropathie, extrapyramidales Syndrom und Pneumonie. Die Diagnose Diabetes mellitus wurde aus der Anamnese übernommen oder in Anlehnung an die WHO-Kriterien (74) neu gestellt. Ein Nüchternblutzucker  $\geq 7$  mmol/l oder ein Serumglukosewert  $\geq 11,1$  mmol/l in einer zufälligen Blutentnahme (venös oder kapillär) wurden als Diabetes mellitus gewertet. Eine Pneumonie wurde radiologisch und/oder klinisch durch die behandelnden Ärzte diagnostiziert.

Zur Diagnose der Polyneuropathie diente die Neurographie. Wurde keine Neurographie durchgeführt, wurde bei beidseitigem Ausfall des Achillessehnenreflexes die Diagnose ebenfalls gestellt.

Bei Schlaganfällen (ischämisch und hämorrhagisch) als Hauptdiagnose wurde zusätzlich der NIHSS am Tag der Aufnahme und die Lokalisation der Hirnschädigung erfasst.

Folgende intensivmedizinische Scores und Parameter wurden in die Datenmatrix aufgenommen: APACHE II am Aufnahmetag, GCS, SIRS (Vorliegen der Kriterien für mindestens 4 Stunden am Messdatum). Bei beatmeten Patienten wurden zusätzlich der positiv-endexpiratorische Druck (PEEP), der maximaler Beatmungsdruck und das Atemminutenvolumen erfasst.

Daten über die Verabreichung von folgenden Medikamenten wurden systematisch

erhoben: Opiate, Sympathomimetika, die mindestens 6 Stunden am Tag der Messung appliziert wurden, Prokinetika sowie Protonenpumpeninhibitoren und H<sub>2</sub>-Antihistaminika.

Zusätzlich zur Messung der Magenfunktion mittels Refraktometrie wurden folgende gastrointestinale Parameter erfasst: Erbrechen, Rücklauf über die Ernährungssonde, Übelkeit, Stuhlgang und Obstipation (3 Tage ohne Defäkation ab Messdatum).

Um mögliche Assoziationen mit einer gestörten Magenfunktion zu registrieren, wurden folgende laborchemische Parameter in das Protokoll aufgenommen: Hämoglobin, Leukozytenzahl,  $\gamma$ -Glutamyltransferase, Lactat und pH-Wert (aus Blutgasanalyse), Kalium, Kalzium, Kreatinin, C-reaktives Protein, Harnstoff, Procalcitonin und maximaler Tagesblutzucker.

### **2.3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit LibreOffice Calc 3.6 (The Document Foundation, Berlin), MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika) sowie SPSS 20 und 25 (IBM, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika).

Die Verteilung kontinuierlicher Variablen wurde graphisch mit einem Histogramm und mit dem Shapiro-Wilk-Test beurteilt. Hierfür wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt, sodass bei größeren Werten die Nullhypothese (Normalverteilung liegt vor) beibehalten wurde.

Bei normalverteilten Variablen wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet und es wurde mit zweiseitigem *t*-Test geprüft. Bei nicht normalverteilten Variablen wurden der Median und der Interquartilabstand (IQA) berechnet. Zusätzlich wurde entweder die Rangkorrelation nach Spearman oder der Mann-Whitney-U-Test für zwei bzw. der Kruskal-Wallis-H-Test für mehr als zwei Gruppen genutzt. Aufgrund der Stichprobengröße wurde die exakte Signifikanz angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  gesetzt.

Mögliche Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen und dem Kalorien-transport wurden zur Übersicht grafisch beurteilt und nur bei deutlichem Zusammenhang statistisch berechnet.

Zur Beurteilung der Güte diagnostischer Tests wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) erstellt. Eine Fläche unterhalb der Kurve (AUC)

> 0,9 wurde als exzellenter, > 0,8 als guter, > 0,7 als mäßiger und > 0,6 als schlechter diagnostischer Test gewertet. Die Signifikanz der AUC wurde gegenüber der Diagonalen angegeben. Cut-Offs wurden so gewählt, dass eine möglichst hohe Sensitivität bei möglichst geringer Falsch-Positiv-Rate erreicht wurde.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Epidemiologie der Feeding-Intolerance in der neurologischen Intensivmedizin

#### 3.1.1 Studienpopulation

Die Einschlusskriterien wurden von 80 Patienten erfüllt, von denen 4 Patienten aufgrund nicht ausreichender Dokumentation wieder ausgeschlossen werden mussten.

Folglich betrug die Studienpopulation insgesamt 76 Patienten. Männer waren mit 67 % häufiger vertreten als Frauen. Das Alter betrug im Durchschnitt 70,7 (Standardabweichung 11,5) Jahre. In dieser Kohorte waren Schlaganfallpatienten deutlich häufiger als Nicht-Schlaganfallpatienten (Tabelle 3.1).

---

#### Schlaganfall 57

- ischämisch 30
  - Arteria cerebri media 19
    - rechts 2
    - links 13
    - beidseitig 4
  - Arteria cerebri posterior 1
  - Thalamus 1
  - Hirnstamm 9
- hämorrhagisch 27
  - intrazerebral supratentoriell 20
    - rechts 4
    - links 14
    - beidseits 2
  - intrazerebral infratentoriell 3
  - subarachnoidal 4

#### Nicht-Schlaganfall 19

- Status epilepticus 12
- Hypoxischer Hirnschaden 2
- Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie 3
- Meningoenzephalitis 1
- Epidurales Hämatom 1

---

#### Tabelle 3.1 Hauptdiagnosen der Studienpopulation und absolute Häufigkeit

Insgesamt wurden 342 Behandlungstage der Schlaganfallpatienten und 114 Behand-

lungstage der Nicht-Schlaganfallpatienten ausgewertet.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in demografischen oder klinischen Parametern (Tabelle 3.2). Allerdings war ein Trend der genannten Parameter für schlechtere Ausprägungen in der Nicht-Schlaganfallgruppe zu verzeichnen. Dies spiegelt sich ebenfalls im Vergleich der Werte des APACHE II wieder, der für die Nicht-Schlaganfallgruppe eine größere Krankheitslast zeigte, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Nicht-Schlaganfallpatienten wurden signifikant länger beatmet und auf der Intensivstation behandelt.

	<b>Schlaganfall (57)</b>	<b>Nicht-Schlag- anfall (19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demografie</b>			
Weiblich	28 % (16)	47 % (9)	0,121
Alter (SD)	71,4 (11)	71,6 (12)	0,949
<b>Therapie</b>			
Behandlungsdauer in Tagen (SD)	18,9 (5,8)	26,2 (10)	0,0001
Beatmungstage während Behandlungszeitraum	39 %	68 %	0,0001
Tage mit Ernährungssonde	51 %	75 %	< 0,0001
<b>Klinik</b>			
Diabetes mellitus	46 % (26)	58 % (11)	0,31
SIRS	63 % (34)	78 % (15)	0,99
APACHE II (SD)	15,2 (7)	19,1 (8,4)	0,599
GCS (SD)	9,5 (4,5)	7,9 (4,7)	0,37

**Tabelle 3.2 Vergleich der Schlaganfall- und Nicht-Schlaganfallgruppe**

Absolute Zahl in Klammern, wenn nicht anders angegeben. (SD) Standardabweichung. Je nach Anforderung *t*-Test oder  $\chi^2$ -Test.

In der Schlaganfallgruppe verstarben 10,5 % (6) der Patienten und in der Vergleichsgruppe 21,1 % (4). Die Schwere des neurologischen Defizits der Schlaganfallpatienten nach NIHSS am Tag der Aufnahme betrug durchschnittlich 14,2 (Standardabweichung 9,7).

### 3.1.2 Inzidenz und Risikofaktoren für Feeding-Intolerance

Unter den Patienten mit Ernährungssonde am fünften Tag des Aufenthaltes erreichten 9 % (5/54) der Patienten eine enterale Aufnahme von > 1000 kcal.

Mindestens ein Zeichen einer Feeding-Intolerance, hier ausgedrückt als CAGIM > 0, zeigte sich bei 63 % (48) der beobachteten 76 Patienten. An insgesamt 25 % (116/456) der beobachteten Tage, wiesen die Patienten einen CAGIM > 0 auf.

Dabei trat ein CAGIM > 0 bei 58 % der Schlaganfallpatienten und damit seltener als in der Nicht-Schlaganfallgruppe (79%) auf (Tabelle 3.3).

	Schlaganfall	Nicht-Schlaganfall	Odds-Ratio	95 % - Konfidenzintervall	p-Wert
Patienten mit CAGIM > 0	33/57	15/19	0,37	0,11 – 1,24	0,099
Tage mit CAGIM > 0	86/342	40/114	0,62	0,39 – 0,98	<b>0,039</b>
Tage mit Reflux über Sonde*	23/176	26/86	0,41	0,22 - 0,079	<b>0,006</b>
Tage mit Übelkeit**	19/205	2/37	1,79	0,40 – 8,00	0,442
Tage mit Erbrechen***	23/166	8/28	0,40	0,16 – 1,02	<b>0,049</b>
Tage mit Prokinetika	24/342	13/114	0,586	0,28 – 1,20	0,194
Patienten mit Obstipation****	17/57	9/19	0,472	0,16 – 1,37	0,163

**Tabelle 3.3 Feeding-Intolerance der Studienpopulation**

Eine Cumulative Alteration of Gastrointestinal Motility (CAGIM) > 0 steht für das Auftreten von mindestens einem der in der Tabelle weiter unten genannten Symptome. \*Nur Tage mit Ernährungssonde. \*\*Nur Tage ohne Beatmung. \*\*\*Nur Tage ohne Ernährungssonde. \*\*\*\*Nur Tage 1-5 nach Aufnahme, da die einzelne Beobachtung des 10. Tages keine Beurteilung erlaubt.

In der gesamten Studienpopulation waren an Tagen mit Gabe von Opioiden und Noradrenalin signifikant häufiger ein oder mehr Zeichen einer gastrointestinalen Dysfunktion (CAGIM > 0) zu verzeichnen (Tabelle 3.4). Gleiches konnte für die Subanalyse der Schlaganfallgruppe gezeigt werden. So wiesen die Schlaganfallpatienten an 49 % der Tage mit Opiodgabe einen CAGIM > 0 auf, während nur an 21 % der Tage ohne Opioidgabe Symptome auftraten (Odds Ratio 2,5; 95 %-Konfidenzintervall 1,34 – 3,79, p = 0,0019). An Tagen, an denen eine Therapie mit Noradrenalin nötig war, trat bei 57 % der Schlaganfallpatienten ein CAGIM > 0 auf. Im Vergleich dazu war dies bei lediglich 22 % der Tage ohne Noradrenalin der Fall. (Odds Ratio 2,2; 95 %-Konfidenzintervall 1,52 – 4,35; p = 0,0004). In der Subanalyse der Nicht-Schlaganfallgruppe konnten diesbezüglich keine signifikanten Assoziationen beobachtet werden.

	Tage mit Gabe	Tage ohne Gabe	Odds-Ratio	95 % - Konfidenzintervall	p-Wert
Opioid	49 %	24 %	2,05	1,30 – 3,20	0,0017
Noradrenalin	58 %	27 %	2,2	1,42 – 3,35	0,0003

**Tabelle 3.4 Auftreten von mindestens einem Symptom einer Feeding-Intolerance in Assoziation mit Medikamentenapplikation**

Außerdem war in der Studienpopulation bei Patienten mit CAGIM > 0 im Vergleich mit Patienten ohne Symptome ein signifikant erhöhter Blutzucker auffällig ( $11,2 \pm 4,5$  vs.  $8,9 \pm 6,2$  mmol/l,  $p < 0,001$ ), ebenso in der Schlaganfallgruppe ( $11,2 \pm 4,4$  vs.  $8,9 \pm 6,2$  mmol/l,  $p = 0,002$ ). In der Nicht-Schlaganfallgruppe zeigt sich der gleiche Trend ohne das Signifikanzniveau zu erreichen ( $12,0 \pm 4,8$  vs.  $10,2 \pm 6,9$  mmol/l,  $p = 0,14$ ).

## 3.2 Messgenauigkeit und Störgrößen bei Bestimmung der Nahrungskonzentration

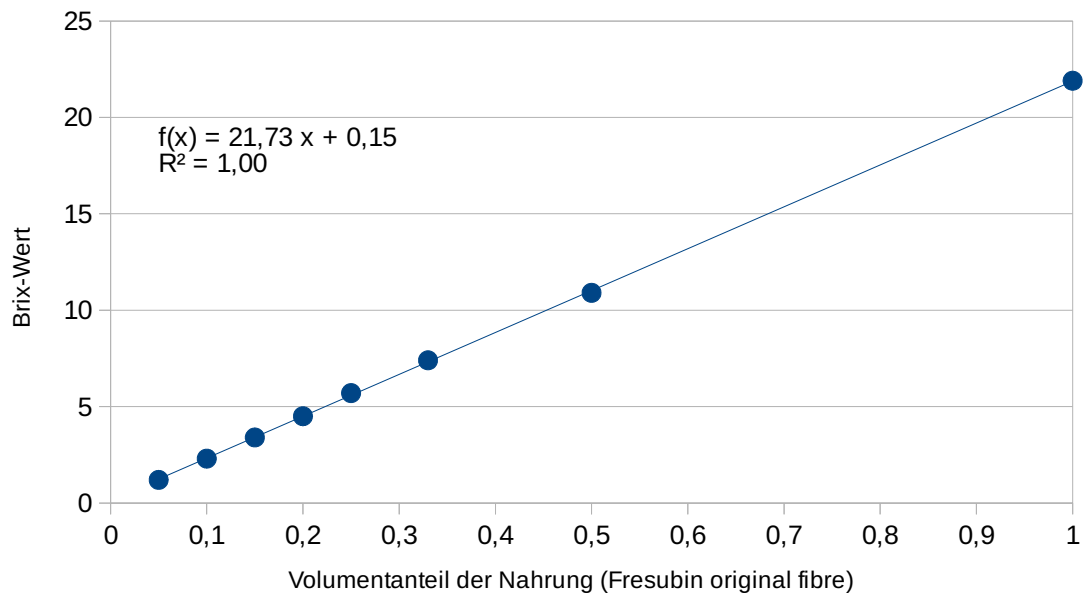
In Wasser zeigten sich vor und nach Inkubation bei allen drei Messmethoden nur geringe Unterschiede. Daher sind im Folgenden zur besseren Übersicht in den Abbildungen nur die Messpunkte vor Inkubation in Wasser dargestellt. In künstlichem Magensaft fanden sich unterschiedlich starke Messwertabweichungen.

### 3.2.1 Refraktometrie

#### 3.2.1.1 *Linearität Brix-Wert und Nahrungskonzentration*

Wurde Sondennahrung mit Wasser gemischt, war der refraktometrisch bestimmte Brix-Wert streng linear vom Volumenanteil der Sondennahrung abhängig. In Abbildung 3.1 ist beispielhaft eine Messreihe mit Fresubin original fibre dargestellt.

Messreihen mit weiteren enteralen Nahrungen zeigten ebenfalls eine strenge Linearität (Anhang, Kapitel 7.2.1, Abbildung 7.1 bis 7.5). Außerdem verhält sich der Brix-Wert der verschiedenen enteralen Nahrungen linear zur Energiedichte (Anhang, Abbildung 7.7).

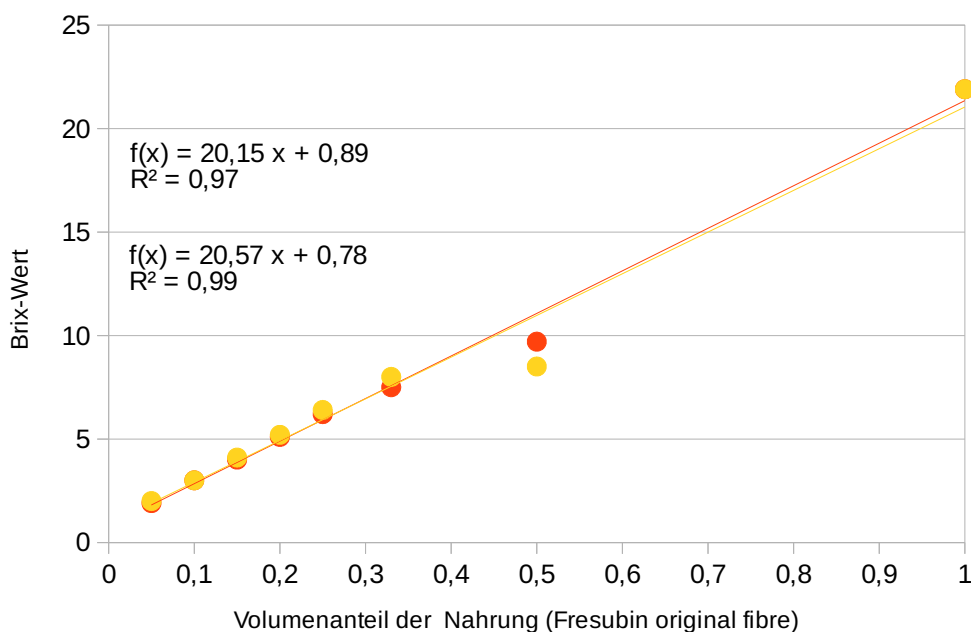


**Abbildung 3.1 Anteil Nahrung in Wasser und Brix-Wert**

### 3.2.1.2 Einfluss des künstlicher Magensaftes

Der künstliche Magensaft wies einen mittleren Brix-Wert von 0,91 (n = 8, Standardabweichung 0,08) auf.

Bei der Verwendung von Magensaft zur Verdünnung der Sondennahrung war der Messwert ebenfalls linear abhängig. Der y-Achsenabschnitt der Regressionsgerade war leicht vergrößert. Vor und nach Inkubation stellte sich ein Ausreißer aus der Linearität bei einem Nahrungsanteil von 0,5 dar. Nach Inkubation bei 37 °C war dieser Ausreißer weniger stark (Abbildung 3.2).



### Abbildung 3.2 Anteil Nahrung in Magensaft und Brix-Wert

Die gelben Messpunkte (obere Regressionsgleichung) wurden vor, die orangefarbenen Messpunkte (untere Regressionsgleichung) wurden nach Inkubation bei 37 °C für 240 Minuten erhoben.

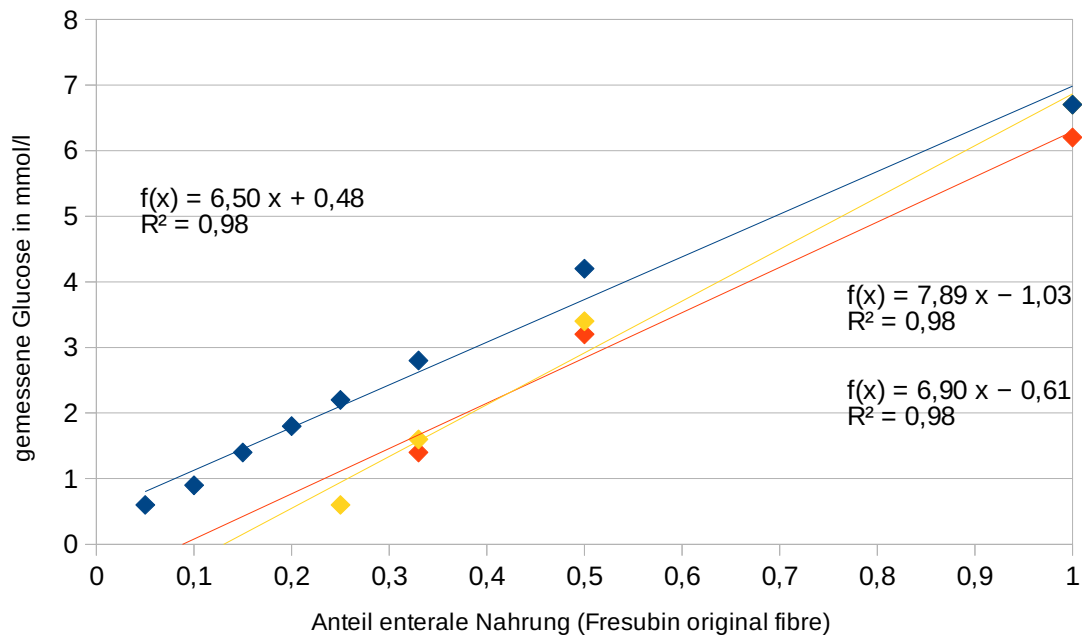
Refraktometrische Messungen mit Fresubin energy Drink zeigten entsprechende Ergebnisse (Anhang, Kapitel 7.2.1, Abbildung 7.5 und 7.6).

### 3.2.2 Glukosemessung mit Blutzuckermessgeräten

Im Gemisch aus Sondennahrung und Wasser korrelierte die gemessene Glukosekonzentration ebenfalls linear zum Anteil der Sondennahrung (Abbildung 3.3).

Im Gemisch mit künstlichem Magensaft wurden niedrigere Glukosekonzentrationen gemessen als im Gemisch mit Wasser. Bei einem geringen Anteil der Sondennahrung (< 0,33 vor Inkubation und < 0,25 nach Inkubation) im Gemisch mit künstlichem Magensaft meldete das Gerät eine Fehlmessung. In diesem Bereich konnte die Glukosekonzentration nicht bestimmt werden.

Nach Angabe des Herstellers befinden sich 7,8 mmol/l Glukose in der Sondennahrung Fresubin original fibre (75). Über die Streuung liegt keine Herstellerangabe vor (75). Mit dem Blutzuckermessgerät wurde in reiner Sondennahrung im Mittel 6,62 mmol/l (n = 5, Standardabweichung 0,50 mmol/l) gemessen. Bei Verdünnung in Wasser lag der gemessene Wert näher an dem Anteil der Herstellerangabe (z.B. 7,8 mmol/l x 0,33 = 2,6 mmol/l, gemessener Wert: 2,8 mmol/l).



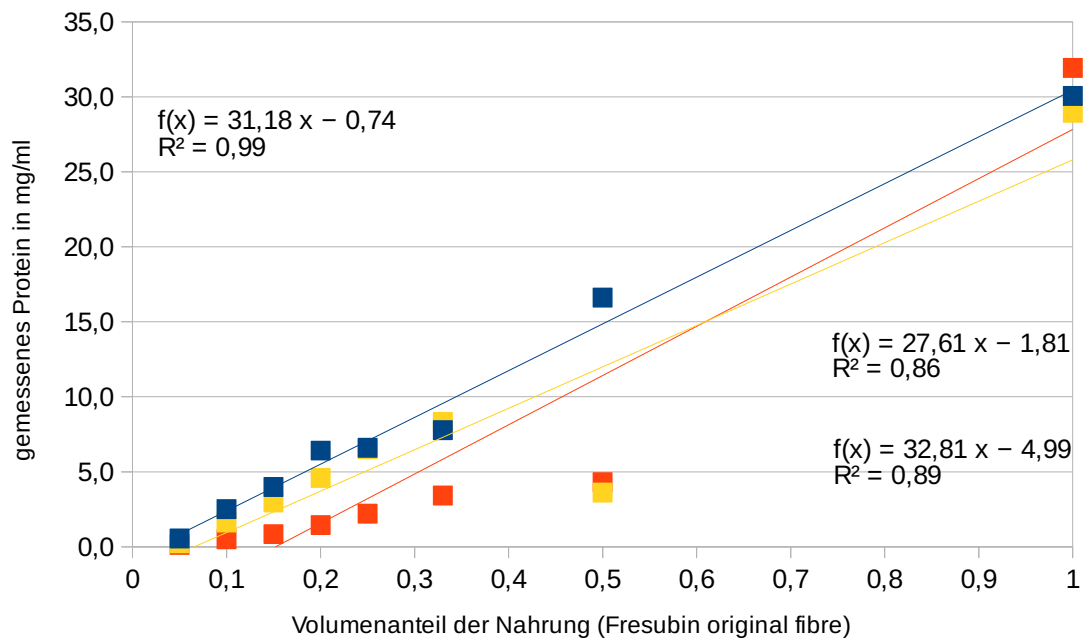
**Abbildung 3.3 Anteil Nahrung in Wasser bzw. Magensaft und Glukosekonzentration**

Werte für Verdünnung der Nahrung in Wasser sind blau, die Werte für Verdünnung in Magensaft sind gelb (vor Inkubation, obere rechte Regressionsgleichung) und orange (nach Inkubation, untere rechte Regressionsgleichung) dargestellt. Die Glukosekonzentration wurde mit einem Blutzuckermessgerät gemessen.

### 3.2.3 Proteinbestimmung mit Bradford-Test

Mit dem Bradford-Test konnte bei Wasser als Lösungsmittel eine lineare Korrelation zwischen Nahrungsanteil und gemessener Proteinkonzentration gemessen werden. In künstlichem Magensaft wichen die Messwerte stärker von der Linearität ab (Abbildung 3.4). Vor Inkubation war wie bei der Refraktometrie ein deutlicher Ausreißer bei einem Nahrungsanteil von 0,5 zu erkennen. Nach Inkubation fiel dieser weniger stark aus. Die restlichen Werte waren dann niedriger als vor Inkubation.

Der Hersteller gibt einen Proteingehalt von 38 g/l an (66). Mit dem Bradford-Test wurden insgesamt niedrigere Werte gemessen.



### Abbildung 3.4 Anteil Nahrung in Wasser bzw. Magensaft und Proteinkonzentration

Werte für Verdünnung der Nahrung in Wasser sind blau, die Werte für Verdünnung in Magensaft sind gelb (vor Inkubation, obere rechte Regressionsgleichung) und orange (nach Inkubation, untere rechte Regressionsgleichung) dargestellt. Die Proteinkonzentration wurde mit dem Bradford-Test bestimmt.

### 3.2.4 Vergleich der Messmethoden

In Wasser unterschieden sich die Messwerte vor und nach Inkubation bei allen drei Messmethoden kaum.

Wurde die Nahrung mit künstlichem Magensaft gemischt, wichen die Messwerte aller drei Messmethoden, verglichen zur Lösung in Wasser, tendenziell zu niedrigeren Werten ab. Die relative Messwertabweichung der Refraktometrie war geringer als die der Glukosemessung und des Bradford-Tests. Dies zeigte sich auch durch die geringe relative Abweichung der Regressionsgeraden nach Inkubation in künstlichem Magensaft. Die relative Abweichung war bei Glukosebestimmung und Bradford-Test größer (vgl. Abbildungen 3.1 bis 3.4).

Der Anteil der Sondennahrung, unabhängig ob in Mischung mit Wasser oder künstlichem Magensaft, korreliert in absteigender Reihenfolge am besten mit den Messwerten der Refraktometrie, der Glukosemessung und dem Bradford-Test (Tabelle 3.5). Zudem wiesen die Steigungen der linearen Regression durch die Messwerte der Refraktometrie engere Konfidenzintervalle auf.

	Lösungs- mittel	Inkubation	Mess- punkte	Kor- relations- koeffizient	Steigung lineare Regression	95 %- Konfidenz- intervall
Refrakto- metrie	Wasser	VI	8	1,00	21,7	21,5 – 22,0
	Wasser	NI	8	1,00	21,8	21,5 – 22,2
	SGF	VI	8	0,95	20,1	16,8 – 23,5
	SGF	NI	8	0,98	20,6	18,7 – 22,5
Blutzucker- messgerät	Wasser	VI	8	0,97	6,5	5,7 – 7,3
	Wasser	NI	8	0,97	6,4	5,6 – 7,3
	SGF	VI	4	0,97	7,9	4,7 – 11,1
	SGF	NI	3	0,96	6,9	-4,9 – 18,7
Bradford- Test	Wasser	VI	8	0,98	31,2	27,9 – 34,5
	Wasser	NI	8	1,00	32,2	30,6 – 33,8
	SGF	VI	8	0,73	27,6	16,3 – 38,9
	SGF	NI	8	0,78	32,8	21,1 – 44,5

**Tabelle 3.5 Vergleich Messgenauigkeit Refraktometrie, Blutzuckermessgerät und Bradford-Test jeweils in Wasser und Magensaft**

SGF: künstlicher Magensaft. VI: vor Inkubation, NI: nach Inkubation für 240 min bei 37 °C. Das Konfidenzintervall bezieht sich auf die Steigung der linearen Regression.

Ähnliche Experimente mit Fresubin energy drink (nicht dargestellt) zeigten entsprechende Ergebnisse.

### 3.3 Magenentleerung in der neurologischen Intensivmedizin

#### 3.3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum Juli 2014 bis September 2016 wurden insgesamt 47 Patienten mit positiven Einschlusskriterien rekrutiert. Von diesen konnten 13 Patienten nicht eingeschlossen werden, da nach Aufklärung keine Einwilligung gegeben wurde oder die Patienten nicht aufklärungsfähig waren und eine Aufklärung bei ungeklärter Betreuungssituation nicht möglich war.

2 Patienten erfüllten die Ausschlusskriterien (1 Patient mit Magenpolyp und 1 Patient mit Zustand nach Magen-Operation). 1 Messung wurde wegen Erbrechen während der Messung abgebrochen. Bei 3 Messungen war auch nach Gabe der Nahrung keine Aspiration über die Magensonde möglich. Somit lagen die Daten von 28 Patienten mit vollständiger Messung vor und wurden analysiert.

39,3 % (11) waren Frauen und 60,7 % (17) waren Männer. Das Alter der Patienten war annähernd normalverteilt und betrug im Durchschnitt 73 (Standardabweichung 11, Spanne 51 bis 97) Jahre.

Schlaganfälle waren häufiger als andere neurologische Erkrankungen (Tabelle 3.6).

---

Schlaganfall 85,7 % (24)
• ischämisch 60,7 % (17)
○ Arteria cerebri media 42,9 % (12)
▪ rechts 14,3 % (4)
▪ links 28,6 % (8)
○ Hirnstamm 17,9 % (5)
• hämorrhagisch 25,0 % (7)
○ intrazerebral supratentoriell 17,9 % (5)
○ intrazerebral infratentoriell (Hirnstamm) 7,1 % (2)
Nicht-Schlaganfall 14,3 % (4)
• Status epilepticus 10,7 % (3)
• Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie 3,6 % (1)

---

**Tabelle 3.6 Hauptdiagnosen der Studienpopulation**

Absolute Häufigkeit in Klammern.

Deutlich über die Hälfte der Patienten litt am Messtag zusätzlich an einer Pneumonie und erfüllte die Kriterien eines SIRS (Tabelle 3.7). Die Diagnose einer Polyneuropathie wurde bei 3 Patienten neurografisch und bei 3 Patienten klinisch gestellt.

---

Pneumonie 75,0 % (21)
SIRS 60,7 % (17)
Diabetes mellitus 50,0 % (14)
Hirndruck 42,9 % (12)
Polyneuropathie 21,4 % (6)
Extrapyramidales Syndrom 3,6 % (1)

---

**Tabelle 3.7 Nebendiagnosen der Studienpopulation**

Absolute Häufigkeit in Klammern. SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom.

Die Messung erfolgte im Median 6 (IQA 4 – 14; Spanne 2 – 26) Tage nach dem Aufnahmetag.

46,4 % (13) der Patienten mussten zum Zeitpunkt der Messung beatmet werden und 28,6 % der Patienten wurden 6 oder mehr Stunden mit Katecholaminen (7 Patienten mit Noradrenalin und 1 Patient mit Dobutamin) behandelt. 53,6 % (15) bekamen am Messtag Opiate. Es wurden Piritramid, Fentanyl und Sufentanil verwendet. 28,6 % (8) der Patienten erhielten am Messtag Protonenpumpeninhibitoren (Esomeprazol und

Pantoprazol) und 3,6 % (1) das H<sub>2</sub>-Antihistaminikum Ranitidin.

21,4 % (6) der Patienten verstarben auf der Intensivstation, 78,6 % (22) wurden in ein anderes Krankenhaus, auf eine andere Station oder in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt.

In der Schlaganfall-Gruppe war die Schwere des neurologischen Defizits nach NIHSS bei Aufnahme im Mittel 17,7 (Standardabweichung 8,7; Spanne 2 bis 33).

92,9 % (26) der Patienten erhielten eine Magensonde und 7,1 % (2) eine PEG.

Insgesamt zeigten 21,4 % (6) der Patienten klinische Symptome einer Feeding-Intolerance am Tag der Messung. Hierzu zählten Erbrechen (3), Reflux über die Ernährungssonde (5), Übelkeit (1) und der Bedarf eines oder mehrerer Prokinetika (4). 2 Patienten erfüllten drei dieser Kriterien, 3 Patienten zwei und 1 Patienten ein Kriterium. 4 Patienten erfüllten die festgelegte Definition einer Obstipation (3 Tage kein Stuhlgang ab Messdatum).

### 3.3.2 Gemessene Magenentleerung

Zur Veranschaulichung werden zunächst die Messungen und Ergebnisse eines Patienten der Studienpopulation dargestellt. Danach werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation präsentiert.

Nachdem 8 Stunden enteral keine Nahrung, Wasser oder Medikamente zugeführt wurden, wurde der Mageninhalt über die Magensonde aspiriert. Es konnten 7 ml aGRV gewonnen werden. Der Brix-Wert der Flüssigkeit betrug 5,0 und der pH-Wert 4. Dann wurden 50 ml Sondennahrung (Fresubin original fibre) in den Magen gegeben. Um die Nahrung mit der Flüssigkeit im Magen zu durchmischen, wurde drei Mal der Mageninhalt aspiriert und wieder hineingegeben. Danach wurden ca. 2 ml aus dem Magen aspiriert. Der Brix-Wert betrug jetzt 14,5 und der pH-Wert 6. Nun wurden 50 ml Wasser in den Magen gegeben und mit dem Mageninhalt durchmischt. Der Brix-Wert der daraufhin gewonnenen Probe betrug 7,0 und der pH-Wert 6. Aus den gemessenen Brix-Werten konnte nun das Volumen im Magen berechnet werden (siehe Formel 12, Kapitel 2.3.3).

$$bGRV_1 = \frac{7,0 \cdot 50 \text{ ml}}{14,5 - 7,0} = 47 \text{ ml} \quad (23)$$

Nach einer Stunde wurde das Vorgehen wiederholt. Da zunächst nicht über die

Magensonde aspiriert werden konnte, wurden erneut 50 ml Sondennahrung in den Magen hineingegeben und durchmischt. Daraufhin wurde ein Brix-Wert von 14,8 gemessen. Nach Verdünnung mit 50 ml Wasser betrug dieser 7,7. Der pH-Wert lag bei beiden Messungen bei 6.

$$bGRV_2 = \frac{7,7 \cdot 50 \text{ ml}}{14,8 - 7,7} = 54 \text{ ml} \quad (24)$$

Die 50 ml Wasser, die für den Verdünnungsschritt der ersten GRV-Bestimmung nötig waren, sowie die Nahrungsgabe vor der zweiten Messung wurden vom  $bGRV_2$  subtrahiert.

$$bGRV_{2\text{korrigiert}} = 54 \text{ ml} - 50 \text{ ml}_{\text{Wasser}} - 50 \text{ ml}_{\text{Nahrung}} = -46 \text{ ml} \quad (25)$$

Nun wurde der Volumentransport berechnet:

$$\text{Volumentransport} = bGRV_1 - bGRV_{2\text{korrigiert}} = 47 \text{ ml} - (-46 \text{ ml}) = 93 \text{ ml} \quad (26)$$

Der Volumenanteil der Nahrung wurde berechnet, indem der erste gemessene Brix-Wert auf den Brix-Wert der reinen Sondennahrung bezogen wurde (siehe Formel 16, Kapitel 2.3.3) und mit dem GRV multipliziert wurde.

$$GRV_{\text{Nahrung } 1} = 47 \text{ ml} \cdot \frac{14,5}{22,0} = 30,8 \text{ ml} \quad (27)$$

$$GRV_{\text{Nahrung } 2} = 54 \text{ ml} \cdot \frac{14,8}{22,0} = 36 \text{ ml} \quad (28)$$

Das  $GRV_{\text{Nahrung } 2}$  musste um die Nahrungsgabe vor der zweiten Messung korrigiert werden.

$$GRV_{\text{Nahrung } 2\text{korrigiert}} = 36 \text{ ml} - 50 \text{ ml} = -14 \text{ ml} \quad (29)$$

Der Nahrungstransport wurde somit wie folgt berechnet.

$$\text{Nahrungstransport} = 30,8 \text{ ml} - (-14 \text{ ml}) = 44,8 \text{ ml} \quad (30)$$

Der Kalorientransport wurde berechnet, indem der Nahrungstransport mit der Kalorien-

dichte der Nahrung multipliziert wurde.

$$\text{Kalorientransport} = 44,8 \text{ ml} \cdot 1 \frac{\text{kcal}}{\text{ml}} = 44,8 \text{ kcal} \quad (31)$$

Bezogen auf 60 Minuten wurden somit 1,6 ml/min Volumen und 0,7 ml/min Nahrung bzw. 0,7 kcal/min aus dem Magen transportiert.

Insgesamt konnte auf diese Weise bei 28 Patienten die Magenentleerung berechnet werden.

Bei 20 der 28 Patienten wurde nach der 8-stündigen Unterbrechung enteraler Zufuhr versucht, ein Aspirat zu gewinnen. Bei 8 Patienten war dies möglich. Das Volumen dieses Nüchtern-Aspirats (aGRV) betrug im Median 7 (Spanne 4 – ≥60) ml. Der pH-Wert des Aspirats vor Messung betrug im Median 5,25 (Spanne 2,0 – 6,5; n = 8), und der Brix-Wert des Aspirats im Median 5,3 (IQA 1,4 – 6,7; Spanne 1,2 – 7,4).

Nach Gabe der Sondennahrung und Durchmischung wurde ein medianer pH-Wert von 4,5 (Spanne 1,0 bis 7,0; n = 14) nachgewiesen.

Das berechnete Gesamtvolumen im Magen (bGRV<sub>1</sub>) ergab zu Beginn im Median 62 (n = 28; IQA 44 – 104; Spanne 21 – 450) ml. Das berechnete Nahrungsvolumen im Magen betrug 38 (IQA 25 – 46, Spanne 8 – 122) ml (nachdem 50 ml hineingegeben wurden).

Zum Zeitpunkt der zweiten Messung (nach ca. 1 Stunde) belief sich der mediane pH-Wert auf 5,0 (Spanne 2,0 – 7,0). Das bGRV<sub>2</sub> ergab im Median 44 (IQA 26 – 90; Spanne 16 – 279) ml und das mediane Nahrungsvolumen 19 (IQA 9 – 37; Spanne 3 – 137) ml. In 11 Fällen konnte vor der zweiten Messung kein Aspirat gewonnen werden, sodass eine zweite Testdosis enterale Nahrung (50 ml) und/oder Wasser (30 – 80 ml) appliziert werden musste. Nach der Subtraktion dieser Zusätze vom Gesamtvolumen zeigte sich insgesamt eine breitere Streuung bei einem Median von 23 (IQA -7 – 49; Spanne -55 – 279) ml Gesamtvolumen im Magen. Nach der Subtraktion der zweiten Testdosis enteraler Nahrung vom berechneten Nahrungsvolumen ergab sich ein medianer Nahrungsrest im Magen von 8 (IQA -13 – 17, Spanne -44 – 137) ml.

Somit wurde ein medianer Volumentransport von 93 (IQA 56 – 105; Spanne -115 – 484) ml/h errechnet. Der berechnete Nahrungstransport betrug im Median 34 (IQA 15 – 42;

Spanne -49 – 119) ml/h und der berechnete Kalorientransport ergab 18 (IQA 11 – 39; Spanne -19 – 179) kcal/h.

### **3.3.3 Risikofaktoren eines verzögerten Kalorientransports**

#### **3.3.3.1 Demografie**

Weibliche Patienten wiesen einen nicht signifikant schnelleren Kalorientransport als männliche Patienten auf (Median 31 vs. 17 kcal/h;  $U = 57,000$ ;  $p = 0,091$ ). Hohes Alter war mit einem signifikant schnelleren Kalorientransport assoziiert (Spearman-Rho 0,596,  $p = 0,001$ ).

#### **3.3.3.2 Lokalisation des Schlaganfalls**

Der Kalorientransport der Schlaganfallgruppe (Median 18 kcal/h) unterschied sich nicht signifikant von der Nicht-Schlaganfallgruppe (Median 24 kcal/h;  $U = 45,000$ ;  $p = 0,874$ ).

Unter den Schlaganfallpatienten zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu einem langsamen Kalorientransport bei hohem NIHSS (Spearman-Rho -0,287;  $p = 0,174$ ). Bei hämorrhagischem Insult ( $n = 7$ ; Median 14 kcal/h) war ein Trend zu langsamerem Transport zu verzeichnen als bei Ischämie ( $n = 17$ ; Median 19 kcal/h;  $U = 38,000$ ;  $p = 0,187$ ).

Die Geschwindigkeit des Kalorientransports war in aufsteigender Reihenfolge zwischen beidseitigem ( $n = 4$ ; Median 11 kcal/h), rechtsseitigem ( $n = 9$ ; Median 17 kcal/h) und linksseitigem ( $n = 11$ ; Median 29 kcal/h) Schlaganfall signifikant unterschiedlich ( $H = 8,257$ ;  $p = 0,016$ ). Auch zwischen rechts- und linksseitiger Läsion ließ sich ein signifikanter Unterschied nachweisen ( $U = 19,000$ ;  $p = 0,020$ ).

Werden rechtsseitiger und linksseitiger Mediainfarkt verglichen, zeigte sich derselbe Trend, ohne signifikant zu werden ( $U = 7,000$ ;  $p = 0,154$ ). Werden nur die Schlaganfälle mit Beteiligung der Insula betrachtet (ischämisch und hämorrhagisch), zeigte sich deutlich, dass bei Läsion auf der rechten Seite ( $n = 5$ , Median 17 kcal/h) ein langsamerer Kalorientransport als bei Läsion auf linker Seite ( $n = 8$ , Median 37 kcal/h) nachzuweisen war, allerdings ohne das Signifikanzniveau zu erreichen ( $U = 7,000$ ;  $p = 0,065$ ). Eine erhöhte Chance für Pneumonien bei rechtsseitigem Schlaganfall der Insula im Vergleich zur linken Seite war in dieser Studie nur andeutungsweise zu erkennen und nicht statistisch signifikant (Odds-Ratio 1,33;  $p = 0,835$ ).

Im Vergleich von supratentoriellem (Median 23 kcal/h) und infratentoriellem (Median

14 kcal/h) Schlaganfall zeigte sich ein Trend zu einem langsameren Kalorientransport der infratentoriellen Insulte ( $U = 29,000$ ;  $p = 0,096$ ). Patienten mit Hirnstamminfarkt ( $n = 5$ ) zeigten einen medianen Transport von 17 kcal/h und damit einen Trend zu langsamerem Kalorientransport gegenüber allen anderen Studienpatienten (Median 19 kcal/h;  $U = 38,000$ ;  $p = 0,264$ ) und gegenüber anderen Schlaganfallpatienten (Median 19 kcal/h;  $U = 31,000$ ;  $p = 0,265$ ). Ein deutlicher Trend zu langsamerem Kalorientransport bestand auch im Vergleich zu anderen ischämischen Schlaganfällen (Median 27 kcal/h) jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen ( $U = 12,000$ ;  $p = 0,064$ ). Hirnstammlutungen ( $n = 2$ , Median 14 kcal/h) wiesen ebenfalls einen leichten Trend zu langsamerem Kalorientransport gegenüber den anderen Studienpatienten (Median 19 kcal/h;  $U = 16,000$ ;  $p = 0,429$ ) und gegenüber den anderen Schlaganfallpatienten (Median 19 kcal/h;  $U = 14,000$ ;  $p = 0,464$ ) auf. Kein Unterschied der Transportrate konnte zwischen supratentorieller ( $n = 5$ ; Median 10 kcal/h) und infratentorieller Blutung ( $n = 2$ , Median 14 kcal/h) erkannt werden ( $U = 4,000$ ;  $p = 0,857$ ).

### **3.3.3.3 Komorbiditäten**

Zwischen Patienten, die ein SIRS aufwiesen und Patienten ohne SIRS war kein unterschiedlich schneller Kalorientransport nachzuweisen ( $U = 91,000$ ;  $p = 0,926$ ). Ebenfalls war eine Pneumonie nicht mit einem signifikant niedrigeren Kalorientransport assoziiert ( $U = 67,000$ ;  $p = 0,756$ ). Patienten mit Polyneuropathie ( $n = 6$ ) zeigten einen medianen Kalorientransport von 15 kcal/h gegenüber 26 kcal/h bei Patienten ohne Polyneuropathie ( $U = 32,000$ ;  $p = 0,075$ ).

Patienten mit Diabetes mellitus ( $n = 14$ ; Median 15 kcal/h) wiesen gegenüber Patienten ohne Zuckerkrankheit ( $n = 14$ ; Median 27 kcal/h) einen nicht signifikanten Trend zu langsamerem Kalorientransport auf ( $U = 63,000$ ;  $p = 0,114$ ). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von hohem Blutzuckerwert mit niedrigem Kalorientransport (Spearman-Rho  $-0,391$ ;  $p = 0,039$ ).

### **3.3.3.4 Therapeutische Maßnahmen**

Beatmete Patienten wiesen einen signifikant langsameren Kalorientransport (Median 26 kcal/h) auf als nicht beatmete Patienten (Median 13 kcal/h;  $U = 46,000$ ;  $p = 0,017$ ). Hierbei zeigten sich jeweils eine nicht signifikante Korrelation von langsamem Transport mit hohem PEEP (Spearman-Rho  $-0,279$ ;  $p = 0,357$ ), hohem Atemminutenvolumen (Spearman-Rho  $-0,344$ ;  $p = 0,250$ ) und hohem maximalen

Beatmungsdruck (Spearman-Rho -0,300;  $p = 0,319$ ).

Patienten, die Sufentanil erhielten ( $n = 8$ ), zeigten ebenfalls einen Trend zu langsamerem Kalorientransport (Median 9 kcal/h) gegenüber Patienten, die keine Opiate erhielten ( $n = 13$ ; Median 19;  $U = 26,000$ ;  $p = 0,064$ ). Hierbei zeigte sich eine signifikante dosisabhängige Korrelation ( $n = 28$ ; Spearman-Rho -0,514;  $p = 0,005$ ).

Bei Patienten, die ein Prokinetikum erhielten ( $n = 4$ ), normalisierte sich die Magenentleerungsrate nicht. Der Kalorientransport war gegenüber den Patienten, die keine motilitätssteigernden Medikamente bekamen, weiterhin signifikant verlangsamt (Median 7 kcal/h vs. 22 kcal/h;  $U = 7,000$ ;  $p = 0,004$ ).

Zwischen den unterschiedlichen Nahrungen, die zur Messung verwendet wurden, war ein signifikant unterschiedlicher Kalorientransport nachzuweisen ( $H = 8,711$ ;  $p = 0,033$ ). Bei Gabe des hyperkalorischen Fresubin 2 kcal Drinks ( $n = 1$ ; 10 kcal/h) und der hypokalorischen 10%igen Glukoselösung ( $n = 11$ ; Median 14 kcal/h) war ein deutlich langsamerer Kalorientransport als bei Fresubin energy drink ( $n = 11$ ; Median 31 kcal/h) und Fresubin original fibre ( $n = 5$ ; Median 38 kcal/h) zu verzeichnen.

### **3.3.4 Vergleich von Parametern verzögerter Magenentleerung**

Werden Variablen, die in vorangegangenen Studien mit einer verzögerten Magenentleerung assoziiert worden sind, mit den durch Refraktometrie bestimmten Parametern verglichen, konnten diese Assoziationen teilweise signifikant bestätigt werden. Ein erhöhtes Residualvolumen im Magen, welches durch Aspiration über die Magensonde bestimmt wurde, konnte zu diesen Variablen keine signifikanten Assoziationen zeigen (Tabelle 3.8).

	Beatmung	Sufentanil-gabe <sup>1</sup>	NA-Gabe	Diabetes mellitus	Hirnstamm-läsion
aGRV↑	0,06	0,07	0,05	0,85	0,92
Volumen-transport↓	0,04*	0,19	0,92	0,73	0,01*
Nahrungs-transport↓	0,01*	0,05*	0,25	0,73	0,15
Kalorien-transport↓	0,02*	0,06	0,60	0,11	0,26

**Tabelle 3.8 Bekannte Risikofaktoren verzögerter Magenentleerung und Assoziation mit gemessenen Werten**

Exakte Signifikanz des Mann-Whitney-U Tests. aGRV: über Ernährungssonde aspiriertes Residualvolumen im Magen. Volumentransport, Nahrungstransport und Kalorientransport wurden durch Refraktometrie bestimmt. \*p < 0,05. <sup>1</sup>gegenüber keiner Opiatgabe. Die Daten sind zur Veranschaulichung im Anhang, Kapitel 7.2.2 als Boxplots dargestellt.

Werden die Parameter einer verzögerten Magenentleerung mit ROC-Kurven als diagnostische Tests bewertet, um Symptome einer Feeding-Intolerance zu erkennen, so zeigt sich das aGRV als schwacher Test (Anhang, Kapitel 7.2.3). Das bGRV, der Volumentransport und der Kalorientransport wiesen mäßig gute Testcharakteristika auf. Der Nahrungstransport erwies sich als exzellenter, deutlich signifikanter Test für das Auftreten einer Feeding-Intolerance. Mit dieser Messung konnten Patienten mit Symptomen einer Feeding-Intolerance von Patienten ohne solche unterschieden werden (Tabelle 3.9).

	AUC	p-Wert	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität
aGRV	0,609	0,508	35 ml	0,50	0,94
bGRV	0,735	0,083	69 ml	0,83	0,67
Volumen-transport	0,758	0,057	50 ml/h	0,67	0,91
Nahrungs-transport	0,902	0,003*	20 ml/h	1,00	0,86
Kalorien-transport	0,758	0,057	12 kcal/h	0,67	0,86

**Tabelle 3.9 Ergebnisse der Receiver Operating Characteristic-Kurven**

Die ROC-Kurven bewerten die Parameter einer verzögerten Magenentleerung als Diagnostikum für das Auftreten einer Feeding-Intolerance. Der Nahrungstransport zeigt sich als exzellenter Test. ROC: Receiver operating characteristic. AUC: Fläche unter der Kurve. aGRV: über Ernährungssonde aspiriertes Residualvolumen im Magen. bGRV: berechnetes GRV. Volumentransport: durch serielle Refraktometrie bestimmte Volumenänderung im Magen pro Zeit. Nahrungstransport: durch serielle Refraktometrie bestimmte Änderung des Nahrungsvolumens im Magen pro Zeit. Kalorientransport: Nahrungstransport auf die Energiedichte der Nahrung bezogen, da verschiedene Nahrungen verwendet wurden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Hohe Rate der enteralen Mangelernährung und Feeding-Intolerance

Die enterale Ernährung war bei den meisten Patienten nicht ausreichend. Nur bei 9 % der Patienten konnte eine enterale Ernährung über 1000 kcal erreicht werden. Symptome einer Feeding-Intolerance waren bei 63 % der Patienten zu erkennen. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Studien, die für enteral ernährte Intensivpatienten ebenfalls eine hohe Rate an Mangelernährung und Feeding-Intolerance feststellten (7,9).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Feeding-Intolerance konnten bestätigt werden und waren konsistent mit weiteren Studien. So sind die Gabe von Opioiden (34) und ein erhöhter Blutzucker (39,76) mit einer verzögerten Magenentleerung assoziiert.

Es konnte nicht gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten eine höhere Chance für gastrointestinale Komplikationen haben. Im Gegenteil, die Komplikationen zeigten sich etwas häufiger bei Nicht-Schlaganfallpatienten. Dies ist zumindest teilweise durch einen tendenziell schlechteren Gesundheitszustand der Nicht-Schlaganfallpatienten zu erklären, die einen höheren APACHE II aufwiesen und länger beatmet wurden.

Limitationen ergeben sich aus der kleinen Fallzahl, sodass weitere Subgruppenanalysen für verschiedene Seite oder Lokalisationen der Schlaganfälle nicht sinnvoll waren.

Des Weiteren wird die enterale Energiezufuhr nicht nur durch die Verträglichkeit, sondern beispielsweise auch durch diagnostische Prozeduren beeinflusst, bei denen die enterale Ernährung unterbrochen werden muss (7). Somit kann nicht direkt von der Kaloriengabe auf die gastrointestinale Funktion geschlossen werden. Um das Bild zu vervollständigen, wurden zusätzlich Symptome einer Feeding-Intolerance als Ausdruck gastrointestinaler Komplikationen erfasst.

Zusammengenommen zeigt sich für die Patienten neurologischer Intensivstationen ein hohes Risiko für Mangelernährung und gastrointestinale Komplikationen. Daher sollten praktikable Screening- und Monitoringmethoden der gastrointestinalen Motilität entwickelt werden. Da Feeding-Intolerance auch mit verlängerten Aufenthalten auf der Intensivstation assoziiert ist (9), sprechen zusätzlich ökonomische Gründe dafür, diagnostische Verfahren zu entwickeln, welche Risikopatienten erkennen und es erlauben, situativ angepasst zu ernähren.

## 4.2 Eignung der Messmethoden zur Konzentrationsbestimmung der Nahrung

Ziel dieser Experimente war es, herauszufinden, ob die Konzentration der Sondennahrung im Magen am besten mit der Refraktometrie, der Glukosemessung mit einem Blutzuckermessgerät oder dem Bradford-Test bestimmt werden kann. Die Präzision der Messung und Ursachen für Messwertabweichungen sollten ermittelt werden.

### 4.2.1 Refraktometer genauer als Blutzuckermessgerät und Bradford-Test

Von den drei getesteten Methoden war die Refraktometrie im Vergleich zu der Glukosebestimmung durch Blutzuckermessgeräte und der Proteinbestimmung mittels Bradford-Test die genaueste Messmethode.

Die Präzision der Messung drückt sich in dem hohen linearen Korrelationskoeffizienten zwischen Anteil der Sondennahrung und Messwert ( $r = 1,00$  bei Verdünnung in Wasser) sowie durch das enge 95 %-Konfidenzintervall für die Steigung der Regressionsgeraden aus.

Ein enges Konfidenzintervall der Steigung ist wichtig, da erstens zur Berechnung der Parameter (bGRV und Volumentransport) eine konstante lineare Abhängigkeit der Messwerte zum Anteil der Sondennahrung angenommen wird und zweitens einige der Parameter (Anteil der Nahrung am bGRV, Nahrungstransport, Kalorientransport) direkt aus der Steigung berechnet werden (siehe Kapitel 2.3.3).

Der nur geringe Unterschied des Brix-Wertes nach Inkubation in künstlichem Magensaft zeigt, dass weder Pepsinaktivität noch pH-abhängige Fällungen den durch Refraktometrie erhaltenen Messwert stark beeinflussen.

Der y-Achsenabschnitt der Regressionsgeraden bei Verdünnung in Wasser liegt nahezu bei 0. Dies spricht für eine hohe Richtigkeit der Messwerte. Somit sind beide Komponenten der Genauigkeit, die Präzision und die Richtigkeit, erfüllt.

Bei Messung der Sondennahrung in verschiedenen Konzentrationen, gemischt mit künstlichem Magensaft, zeigte sich ein y-Achsenabschnitt von 0,89 bzw. 0,81 (Abbildung 3.2). Dies entspricht dem Brix-Wert des künstlichen Magensaftes (0,91; Standardabweichung 0,08). Der Brix-Wert stellt eine linear additive Funktion der Brix-Werte seiner Komponenten dar (59,63). Je höher der Anteil der Nahrung, desto weniger

beeinflusst der Brix-Wert des Magensaftes den Brix-Wert des Gemisches. Dies wird durch die leicht reduzierte Steigung der Geraden im Vergleich zur Funktion in Wasser (Abbildung 3.1 und 3.2 zusammengefasst zur besseren Übersicht in 7.8) deutlich. Der maximale Fehler, der durch den Brix-Wert des Magensaftes verursacht wird, beträgt somit (nach Formel 16, Kapitel 2.3.3)  $0,91 / 21,73 = 0,04$ , also 4 % Nahrungsanteil am GRV.

Wird die Sondennahrung mit künstlichem Magensaft verdünnt, so zeigte sich ein Ausreißer bei einem Anteil von 0,5 Sondennahrung. Dieser ging mit einer sichtbaren Ausflockung einher, die für eine Ausfällung von Proteinen spricht. Wahrscheinlich wird bei herabgesetztem pH-Wert durch den Magensaft die Löslichkeit herabgesetzt. Bei kleineren Anteilen der Sondennahrung ist mehr Lösungsmittel vorhanden, sodass der Effekt nicht mehr auftritt. Nach Inkubation ist dieser Ausreißer weiterhin vorhanden, jedoch in geringerem Ausmaß (Abbildung 3.2). Dies ließe sich mit der durch Pepsin katalysierten Hydrolyse der gefällten Eiweiße erklären, die daraufhin wieder in Lösung gehen.

Die Messwerte werden somit gegenläufig verändert. Proteine werden gefällt und dies führt zu niedrigeren Brix-Werten. Hydrolyse und der Brix-Wert des Magensaftes selbst führen zu höheren Werten.

Bei der Glukosemessung mittels Blutzuckermessgerät besteht bei Verdünnung in Wasser ebenfalls eine streng lineare Beziehung zwischen Nahrungsanteil und Messwert. In Magensaft jedoch weichen die Werte nach unten ab. Bei Nahrungskonzentrationen unter 0,33 im Gemisch mit Magensaft (dies entspricht laut Herstellerangaben einer Glukosekonzentration von 2,56 mmol/l (75)) waren aufgrund einer Fehlermeldung des Geräts keine Messungen mehr möglich. Diese Konzentration liegt jedoch im Messbereich des Geräts (0,6 – 33,3 mmol/l (71)). Bei Verdünnung in Wasser hingegen konnte in diesem Konzentrationsbereich noch gemessen werden. Daher ist anzunehmen, dass der Magensaft die elektrochemische Analytik beeinflusst.

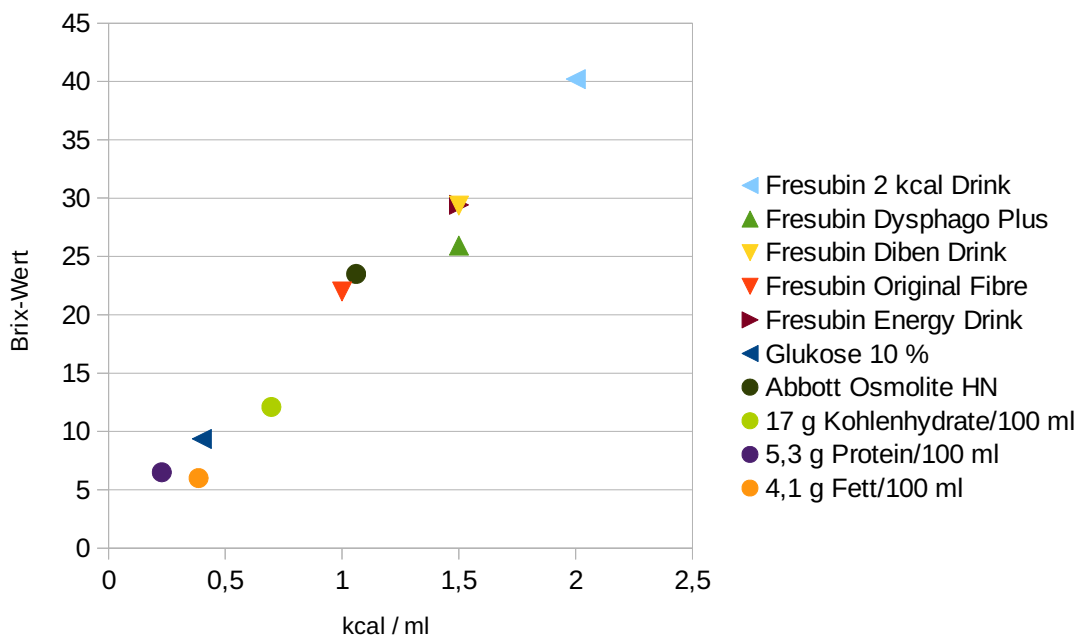
Bei der Bradford-Proteinbestimmung zeigte sich in Wasser eine Gerade zwischen dem Anteil der Sondennahrung und der gemessenen Proteinkonzentration. In Verdünnung mit Magensaft (vor Inkubation) zeigte sich auch eine Gerade, jedoch wieder mit einem Ausreißer zu niedrigeren Werten bei einem Nahrungsanteil von 0,5. Der Effekt tritt bei der Messmethode, die spezifisch die Proteinkonzentration misst (Bradford-Test) stärker

auf, als bei der Methode, die Proteine und andere Moleküle erfasst (Refraktometrie). Bei der Messmethode, die keine Proteine registriert (Glukosemessung), trat der Effekt nicht auf. Somit ist anzunehmen, dass der Ausreißer durch ein Ausfällen der Proteine auftritt.

#### 4.2.2 Brix-Wert zur Bestimmung der Energiedichte

Chang et al. führten ähnliche Experimente durch und zeigten, dass der Brix-Wert linear mit dem Anteil der Sondennahrung korreliert und nur geringgradig durch Magensaft beeinflusst wird (59).

In dieser Arbeit konnte, wie vorbeschrieben, die lineare Abhängigkeit zwischen physiologischem Brennwert einer Nahrung und dem Brix-Wert bestätigt werden. In Abbildung 4.1 wurden die Ergebnisse dieser Arbeit zusammen mit denen von Chang et al. abgebildet.



**Abbildung 4.1 Energiedichte im Verhältnis zum Brix-Wert**

Die Dreiecke zeigen im Rahmen dieser Arbeit gewonnene Datenpunkte, die Kreise Daten aus der Arbeit von Chang et al. (59).

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass (wenn keine Ballaststoffe oder orale Medikamente zugeführt wurden) mit einer Messung zu einem einzigen Zeitpunkt die Energiedichte im Magen abgeschätzt werden kann. Diese Methode kann somit bei hohem aGRV dazu dienen, zwischen Verbleib der Nahrung und einer hohen Produktion von Magensaft zu unterscheiden. Für Patienten mit bereits begonnener enteraler

Ernährung wäre somit ein Screening mit niedrigem Aufwand möglich, ohne dass eine wie in Kapitel 2.2.6 beschriebene Verdünnungsreihe für die jeweilige Nahrung nötig ist. Ergibt sich aus hohen Brix-Werten der Verdacht eines verzögerten Nahrungstransports, kann die genaue Bestimmung der Transportraten, wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben, erfolgen.

### 4.2.3 Limitation durch einmalige Messung

Die dargestellten Messwerte wurden auf jeder Konzentrationsstufe mit jeder Messmethode nur einmal vor und einmal nach Inkubation erfasst. Auf eine mehrmalige Messung der gleichen Konzentrationsstufe und Mittelwertbildung wurde verzichtet, denn hiermit würde ein zufälliger Fehler ausgeglichen. In der klinischen Anwendung ist ebenfalls nur eine Messung vorgesehen. Daher darf ein zufälliger Fehler in der Beurteilung der Messgenauigkeit nicht ausgeglichen werden. Die strenge Linearität der Brix-Werte in Wasser wiederum spricht für einen zu vernachlässigenden Fehler und für eine hohe Präzision.

### 4.2.4 Schlussfolgerungen

Im Vergleich der Messmethoden zur Bestimmung der Nahrungskonzentration im Magen schneidet die Refraktometrie in den meisten Kriterien am besten ab (Tabelle 4.1).

	<b>Refraktometrie</b>	<b>Blutzucker- messgerät</b>	<b>Bradford-Test</b>
Verfügbar in Krankenhäusern	Keine Standardausstattung	vorhanden	evtl. in angegliederten Laboren
Bedside-Messung möglich	Ja	Ja	Nein
Kosten	Einmalig, ca. 70 Euro	Gering, laufend für Mess-Sticks	hoch
Präzision der Konzentrationsbestimmung	hoch	gering	gering
Beeinflussung der Messwerte durch Magensaft	gering	hoch	hoch

**Tabelle 4.1 Vergleich der Messmethoden**

Die so bestimmte Nahrungskonzentration eignet sich daher, Parameter der Magenentleerung zu ermitteln.

In der klinischen Anwendung sollte beachtet werden, dass bei hohem Anteil der Sondennahrung in Magensaft die Messwerte zu niedrigen Brix-Werten abwichen. Da dieses Phänomen zusammen mit einer sichtbaren Ausfällung auftrat, können Flocken in der über die Ernährungssonde aspirierten Probe auf falsch niedrige Werte hinweisen. Die Auswirkung des Magensaftes auf den Brix-Wert ist hierbei vom Anteil der Nahrung abhängig. Daher ist eine generelle pH-abhängige Korrektur der Messwerte nicht sinnvoll. Unter Beachtung des makroskopischen Eindrucks ist dennoch von validen Ergebnissen auszugehen, denn die Abweichungen waren nicht stark ausgeprägt (Anhang, Abbildung 7.8).

Da Blutzuckermessgeräte breit verfügbar sind, kann erwogen werden, diese Messmethode zu etablieren. Um die beschriebenen Messwertabweichungen in Magensaft zu verringern, kann versucht werden, Nahrungen mit hohem Glucosegehalt oder ein erhöhtes Nahrungsvolumen zur Messung zu verwenden. Dies muss jedoch gegenüber der Gefahr für Hyperglykämien und gastrointestinale Komplikationen wie Erbrechen abgewogen werden.

Der Bradford-Test bietet sich aufgrund der ungenauen Messungen und dem verhältnismäßig hohen Aufwand nicht zur Bestimmung von Magenentleerungsparametern an.

Somit sollte die Nahrungskonzentration zur Erfassung der Magenentleerung möglichst durch Refraktometrie bestimmt werden.

### **4.3 Klinische Pilotstudie**

Hierbei handelt es sich nach bestem Wissen um die erste Studie, welche die Magenentleerung auf einer neurologischer Intensivstation systematisch untersucht hat. Zudem ist dies eine der ersten Studien, bei der mit der seriellen Refraktometrie gemessen wurde.

Die Messergebnisse waren plausibel und zeigten wie erwartet verzögerte Transportraten bei Risikofaktoren wie Beatmung, Sufentanilgabe und hohen Serumglukosewerten.

#### **4.3.1 Inzidenz verzögerter Magenentleerung und Feeding-Intolerance**

Da keine Studien bekannt sind, welche die Magenentleerung neurologischer Intensivpatienten mit dieser Methodik untersucht haben, können die Ergebnisse nicht direkt verglichen werden. Die Magenentleerungsrate ist bei anderen Intensivpatienten mit anderen Methoden erfasst worden, wie der Szintigraphie (34,77), dem Atemtest

(77,78) oder der Paracetamolabsorption (33).

Die in dieser Studie erfasste Inzidenz für Feeding-Intolerance kann jedoch orientierend verglichen werden. So wurde in einer internationalen retrospektiven Studie, die beatmete Intensivpatienten betrachtete, bei 30,5 % (24,7 % in der Subgruppe neurologischer Patienten) eine Feeding-Intolerance nachgewiesen. Als Definition für Feeding-Intolerance wurden abdominelle Blähung, Unwohlsein, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö oder hohe aGRV ( $\geq 200$  ml) zugrunde gelegt (9). In der vorliegenden Studie war Feeding-Intolerance für das Auftreten von Übelkeit, Reflux über die Magensonde und Bedarf mindestens eines Prokinetikums definiert und betraf 21,4 % der Patienten. Werden nur die beatmeten Patienten betrachtet, waren es 38,5 %. Damit liegt die Inzidenz für Feeding-Intolerance beatmeter neurologischer Patienten höher als zuvor beschrieben.

### **4.3.2 Risikofaktoren verzögerter Magenentleerung**

#### **4.3.2.1 *Beatmung und Opiate***

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich bei Beatmung ein signifikant langsamerer Kalorientransport. Somit kann die aus vorhergehende Studien bekannte Assoziation von Beatmung mit verzögerter Magenentleerung bestätigt werden (33).

Zudem zeigte sich ein signifikant verzögerter Kalorientransport bei Sufentanilgabe, sodass auch die bekannte Assoziation mit Sedierung bestätigt wird (34).

Da Sedierung und Beatmung meist gleichzeitig durchgeführt werden müssen, lässt sich aus diesen Daten nicht eindeutig differenzieren, was ursächlich für die verzögerte Magenentleerung ist. Es ist bekannt, dass Opiate die Magenmotilität hemmen (54). Dennoch lässt sich vermuten, dass auch die Beatmung die Magenfunktion beeinträchtigt, denn es zeigte sich ein Trend zu verzögertem Kalorientransport bei höheren Beatmungsdrücken (PEEP, maximaler Beatmungsdruck) und bei hohem Atemminutenvolumen. Die durch Beatmung veränderte abdominelle Perfusion übt hierbei vermutlich einen relevanten Einfluss auf die Magenfunktion aus (79).

#### **4.3.2.2 *Schlaganfall***

In dieser Studie war der Kalorientransport bei Schlaganfallpatienten nicht signifikant unterschiedlich zu Nicht-Schlaganfallpatienten. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu schnellerem Transport bei Schlaganfallpatienten. Diese Daten stimmen mit der vorangegangenen Studie überein, die für Schlaganfallpatienten gegenüber Nicht-

Schlaganfallpatienten keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Symptomen einer gestörten Magenmotilität nachwies (siehe Kapitel 3.1.2 und (25)). Es zeigte sich ein Trend zu seltenerem Auftreten dieser Symptome bei Schlaganfallpatienten.

Eine weitere Studie verglich die Magenentleerung mittels Paracetamolabsorptionstest zwischen Schlaganfallpatienten und gesunden Individuen. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass auch bei Schlaganfallpatienten die Magenmotilität gestört ist und somit eine verzögerte Resorption oral applizierter Medikamenten anzunehmen ist (48). Die Ergebnisse sind folglich von der Vergleichsgruppe abhängig. In der Zusammenschau lässt sich somit vermuten, dass die Magenmotilität von Schlaganfallpatienten gegenüber gesunden Individuen verlangsamt, jedoch gegenüber anderen schwerkranken neurologischen Intensivpatienten weniger stark beeinträchtigt ist.

Innerhalb der Gruppe der Schlaganfallpatienten zeigte sich ein Trend zu verzögerter Magenentleerung bei hämorrhagischen gegenüber ischämischen Schlaganfällen. Die NIHSS-Werte bei Aufnahme unterschieden sich nicht zwischen diesen Gruppen (ischämisch im Mittel 17,6; hämorrhagisch 17,9). Jedoch wiesen Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall häufiger Hirndruck (71 vs. 41 %), Pneumonien (86 vs. 71 %), und ein SIRS (71 vs. 59 %) auf, sodass die verzögerte Magenentleerung durch einen schlechteren Allgemeinzustand beeinflusst sein kann. Die häufigere Beatmung der Patienten mit hämorrhagischem Insult (57 vs. 41 %) beeinflusst den Kalorientransport vermutlich ausschlaggebend.

Der nicht signifikante Trend zu verzögerter Magenentleerung bei infratentoriellen Geschehnissen (sowohl ischämisch als auch hämorrhagisch) deckt sich mit Erkenntnissen onkologischer Läsionen des Hirnstamms (43,44) sowie mit Fallberichten hämorrhagischer Hirnstamminfarkte (80,81). Eine Beeinträchtigung der vagalen Kerngebiete mag hier, neben der bei diesen Patient häufig notwendigen Beatmung (85,7 %), eine ursächliche Rolle spielen (29).

Im Vergleich von Läsionen der rechten und der linken Inselrinde zeigte sich ein deutlicher Trend zu einem langsameren Kalorientransport bei Schädigung der rechten Seite, der nur knapp das Signifikanzniveau verpasste. Ein Schlaganfall der rechten Insula beeinflusst das vegetative Nervensystem, sodass der Sympathikotonus erhöht wird. Es wurde nachgewiesen, dass die sympathikovagale Imbalance klinisch relevant

werden kann, beispielsweise durch Arrhythmien oder Immunsuppression mit gehäuften Infektionen (51–53,82). Das Ergebnis des langsameren Kalorientransports bei Schlaganfall der rechten Insula gegenüber der linken Insula kann auch durch einen erhöhten Sympathikotonus bedingt sein. Somit könnte ein häufigeres Auftreten von Aspirationspneumonien nicht nur durch Immunsuppression mit oftmals gleichzeitig auftretender Schluckstörung (53), sondern auch durch eine verzögerte Magenentleerung verursacht sein.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine signifikante Assoziation von Pneumonie und verzögertem Kalorientransport beobachtet werden. Allerdings wurde in dieser Studie nur die Prävalenz einer Pneumonie am Tag der Messung erfasst. Aufgrund des Studiendesigns konnte eine verzögerte Magenentleerung mit darauf folgender Pneumonie nicht erfasst werden. Eine verzögerte Magenentleerung als mögliche Ursache für Aspirationspneumonien sollte daher weiter untersucht werden.

#### **4.3.2.3 Demografie und Komorbiditäten**

In dieser Studie war ein langsamer Kalorientransport signifikant mit jungem Alter assoziiert. Zur Assoziation von Alter und Magenentleerung sind die Studien uneinheitlich. Eine Studie, bei der die Magenentleerung bei gesunden Versuchspersonen szintigraphisch gemessen wurde, fand ebenfalls einen schnellen Transport im Alter (17). Dies steht konträr zu einer anderen Studie, die bei Patienten einer gemischten internistischen/chirurgischen Intensivstation mittels Isotop-Atemtest (<sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest) eine verzögerte Magenentleerung im hohen Alter zeigte (78). Die in der vorliegenden Studie verzögerte Magenentleerung in jungem Alter lässt sich zumindest teilweise dadurch erklären, dass beatmete Patienten mit durchschnittlich 68 Jahren signifikant jünger waren als nichtbeatmete Patienten mit durchschnittlich 78 Jahren ( $p = 0,009$ ).

Diese Studie zeigte eine signifikante Korrelation von hohem Blutzuckerwert mit niedrigem Kalorientransport. Dieses Ergebnis lässt sich durch eine Hemmung der Magenentleerung durch Hyperglykämie erklären (30,39,76,78). Obwohl Korrelationen von langsamem Kalorientransport mit hohem Blutzuckerwert signifikant waren, zeigte sich keine signifikante Assoziation von langsamem Kalorientransport mit der Diagnose eines Diabetes mellitus. Dies ist insofern verwunderlich, da Patienten mit Diabetes mellitus – sowohl Typ I, als auch Typ II – häufig eine verzögerte Magenentleerung aufweisen (83). Andererseits stimmt dieses Ergebnis mit anderen Studien überein, die bei intensiv-

pflichtigen Patienten mit lange bestehendem Diabetes mellitus und flüssiger Ernährung ebenfalls keine verzögerte Magenentleerung finden konnten (78,84). Als Erklärung hierfür werden die engmaschige Kontrolle der Serumglukosewerte auf Intensivstationen und der Unterschied zwischen der Magenentleerungsrate fester und flüssiger Nahrung angeführt (78).

### **4.3.3 Klinische Relevanz der Messung der Magenentleerung**

Das durch serielle Refraktometrie ermittelte bGRV zeigte sich als besserer diagnostischer Test für das Auftreten von Symptomen einer Feeding-Intolerance als das einfache aGRV. Noch bessere diagnostische Eigenschaften hatten die Transportraten: der Volumentransport, der Kalorientransport und insbesondere der Nahrungstransport.

Dies lässt sich durch das Vorgehen der Messung an sich erklären. Bei reiner Aspiration kann nur das Volumen im Magen erfasst werden, welches sich über der Horizontalen durch die Spitze der Magensonde befindet. Bei der Verdünnungsmethode kann – sobald die Spitze der Sonde in das GRV eintaucht – das gesamte Volumen mittels Durchmischung erfasst werden (57). Diese Erklärung wird sowohl durch die hier vorliegende Studie als auch durch die Pilotstudie von Chang et al. gestützt, die beide ein niedrigeres aGRV im Vergleich zum bGRV zeigten (58).

Auf diese Weise kann auch die geringe klinische Aussagekraft des aGRV erklärt werden, die in einigen Studien gezeigt wurde (55,56,85). Zum Beispiel konnten durch die Messung des aGRV Aspirationspneumonien nicht verhindert werden, während das Risiko einer Malnutrition stieg (85). Da ein Nichtmessen nicht unterlegen war, haben Reigner et al. das GRV-Monitoring in Frage gestellt (85).

In der vorliegenden Studie wurde allerdings nicht nur das genauere bGRV anstelle des aGRV verwendet, sondern es wurde zusätzlich der Nahrungs- bzw. Kalorientransport berechnet. Durch diese zusätzliche zeitliche Komponente waren die Parameter sensitiver für das Auftreten einer Feeding-Intolerance.

Studien, die den Zusammenhang von verzögerter Magenentleerung und klinischen Symptomen bei kritisch kranken Patienten erfassen, sind selten. Dieser Zusammenhang wurde bisher vor allem für Gastroparese im ambulanten oder normalstationären Bereich erfasst (86). Die hier vorliegende Studie konnte zeigen, dass auch bei kritisch kranken Patienten ein langsamer Nahrungstransport signifikant mit den Symptomen einer Feeding-Intolerance korreliert. Somit besteht mit der Messung der Magenentleerung das

Potential, ernährungsassoziierte Komplikationen zu vermeiden.

#### 4.3.4 Studiendesign

Diese Studie zeigt, dass durch die serielle Refraktometrie aussagekräftigere Parameter als durch die einfache Aspiration des Mageninhalts bestimmt werden können. Zusätzlich korrelieren diese besser mit bekannten Risikofaktoren einer verzögerten Magenentleerung (Kapitel 3.3.4, Tabelle 3.8). Dennoch weist diese Studie einige Limitationen auf.

Die Methode der seriellen Refraktometrie ist noch nicht gut validiert. Hierzu sollten die Kapitel 3.2 und 4.2 beitragen. Eine Validierung an der Szintigraphie, die als Goldstandard angesehen wird, steht noch aus (56,77). Für die in dieser Studie erlangten Ergebnisse spricht jedoch, dass sie – wie in diesem Kapitel dargelegt – mit anderen Ergebnissen übereinstimmen und dass sie biologisch erklärbar sind.

Bezüglich der berechneten Parameter zeigten sich teilweise Ergebnisse, die auf den ersten Blick unlogisch erscheinen mögen, sich jedoch plausibel erklären lassen:

1. Die direkt nach Nahrungsgabe bestimmte berechnete Nahrungsmenge ist im Median etwas kleiner als die hineingegebene Menge. Dieses Ergebnis stimmt mit der Validierungsstudie überein (58). Ursache hierfür kann der sofortige Nahrungstransport über den Pylorus sowie eine duodenale Sondenlage bei einzelnen Patienten sein (58). Möglich ist auch, dass Proteine ausfallen, sodass sich ein etwas geringerer Brix-Wert ergibt.
2. In zwei Fällen der vorliegenden Studie ist ein berechneter negativer Nahrungstransport vorgekommen. Dies kann als Reflux über den Pylorus erklärt werden und ist ebenfalls bereits beschrieben worden (56).
3. Ein Einwand mag sein, dass der Brix-Wert des Magensaftes selbst großen Einfluss auf die berechneten Parameter der Magenentleerung hat. Dies ist vor allem aufgrund der großen Streuung des Brix-Wertes des Nüchternaspirats denkbar. Jedoch ist auch nach mindestens 8-stündiger Nüchternheit nicht in allen Fällen von reinem Magensaft im Initialaspirat auszugehen: Es zeigte sich eine deutliche Aufteilung in eine Gruppe (n = 3) mit einem Brix-Wert von 1,2 bis 1,5 sowie eine zweite Gruppe (n = 5) mit Werten von 5,0 – 7,4. In 10 Fällen ließ sich initial kein Mageninhalt aspirieren, sodass von nur gering gefüllten Mägen ausgegangen werden kann, bei denen die Spitze der Sonde nicht in der Flüssigkeit lag. Die Brix-Werte der ersten Gruppe entsprechen in etwa den in

anderen Studien gewonnenen Brix-Werten des Nüchternmagensaftes von 2,0 (Standardfehler des Mittelwertes 0,4) (59), bzw. 1,9 (0,6) (57) sowie des künstlichen Magensaftes von 0,9 (0,03) (Kapitel 3.2.1.2). Bei der zweiten Gruppe mit hohen Brix-Werten ist das Verbleiben von Nahrungsresten im Magen trotz 8-stündiger Pause enteraler Zufuhr wahrscheinlich, denn die hohen Brix-Werte korrelieren tendenziell mit einem hohem aGRV, (Spearman-Rho 0,426;  $p = 0,298$ ) und einem hohen bGRV (Spearman-Rho 0,286;  $p = 0,493$ ).

Zur Bestimmung der Magenentleerungsparameter wurden in dieser Studie unterschiedliche Nahrungen verwendet. Es wurden verschiedene Nahrungen ausprobiert, um eine einfachere Durchmischung mit dem Mageninhalt zu erreichen. Ein Bias aufgrund unterschiedlicher Entleerungskinetik kann nicht ausgeschlossen werden. Andererseits führte der Wechsel zu einem Erkenntnisgewinn zur Verbesserung der Methode. So waren die Trinknahrungen Fresubin 2kcal drink und Fresubin energy drink schwieriger mit dem Mageninhalt zu durchmischen als die Sondennahrung Fresubin original fibre oder eine 10%ige Glukoselösung. In dieser Studie wurde neben den komplexen Nahrungen auch eine einfache Glukoselösung zur Messung genutzt. Der Vorteil ist, dass keine Gefahr einer Proteinfällung durch Magensaft besteht, die den Messwert verfälschen kann. Von Nachteil sind der hohe glykämische Index und die nötige Nahrungskarenz vor Bestimmung der Magenentleerung, die wiederum zur Malnutrition beitragen kann. Wird hingegen die gleiche Sondennahrung zur Ernährung und zur Messung genutzt, stören Residuen im Magen das Messergebnis nicht. Eine Beeinflussung der Transportrate durch den Typ der enteralen Nahrung kann nicht ausgeschlossen werden. Um den Einfluss des Nahrungstyps zu minimieren, wurde rechnerisch der Kalorientransport ermittelt, denn die Magenentleerung hängt weitestgehend linear vom Energiegehalt der Nahrung ab, sodass hyperkalorische Nahrung langsamer transportiert wird (31,87). Da der Kalorientransport die zu bestimmende Größe ist, um die Ernährung an den Patienten anzupassen, wurde im Ergebnisteil dieser Arbeit der Fokus auf diesen Parameter gelegt. Bei zukünftigen Studien würde, bei Verwendung der gleichen Nahrung für alle Patienten, der Kalorientransport dem Nahrungstransport entsprechen.

Des Weiteren gab es Einschränkungen der Methode, die aus ethischen Gründen notwendig waren. So waren Fallzahl und der Messzeitpunkt nach Aufnahme dadurch beeinflusst, dass in vielen Fällen zunächst eine gerichtliche Betreuung eingesetzt werden

musste, um stellvertretend aufgeklärt zu werden und das Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben. Bei Messung kurz nach Aufnahme wird vermutlich die akute Phase der schweren Erkrankung erfasst, während einige Tage nach Aufnahme die besonders schweren Fälle selektiert werden könnten, die eine längere intensivmedizinische Betreuung benötigen. In dieser Studie zeigte sich eine nicht signifikante Korrelation zwischen Zeitpunkt zur Messung nach Aufnahme und Kalorientransport (Spearman-Rho -0,320;  $p = 0,097$ ).

Die Magenentleerung unterliegt einer hohen intraindividuellen Variabilität, die bei szintigraphischen Messungen zwischen 25 und 50 % beträgt (56). Um das Risiko einer tageszeitlichen Variabilität zu minimieren, wurde morgens zwischen 6 und 10 Uhr gemessen. Die Messung erfasste die Magenentleerung über den Zeitraum von ca. einer Stunde. Eine Aussage über 4 Stunden mit Erfassung der Zeit, bis der Magen sich zur Hälfte entleert hat, ließe sich besser mit den anderen Messmethoden vergleichen (56,77). Der Messzeitraum wurde für diese Studie auf eine Stunde festgelegt, um die standardmäßige enterale Ernährung und Medikamentengabe nicht zu verzögern.

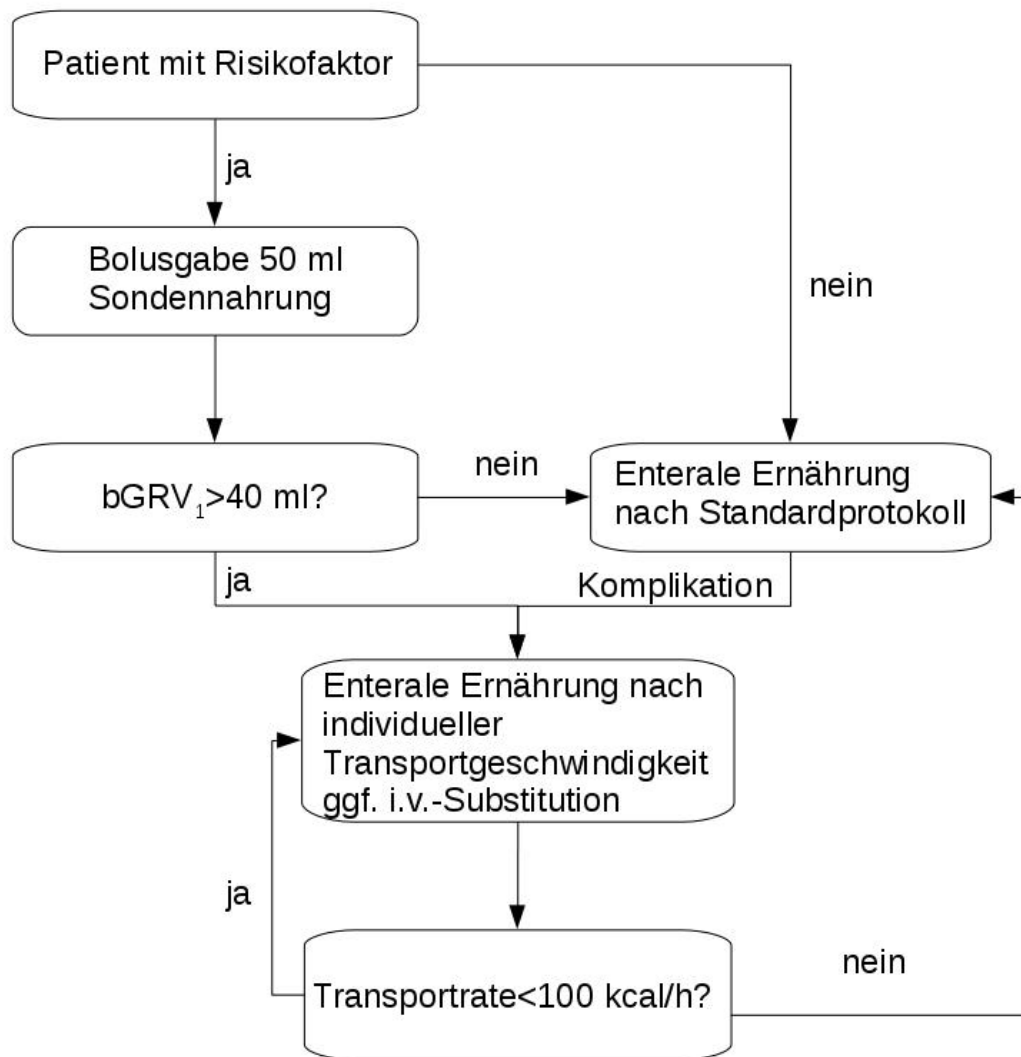
#### **4.3.5 Schlussfolgerungen**

Die Refraktometrie erlaubt eine unkomplizierte Messung des Nahrungstransportes aus dem Magen. Die Patienten sind durch diese Messung keinerlei über die Ernährung hinausgehenden Gefahren ausgesetzt (z.B. keine Strahlenbelastung wie bei der Szintigraphie oder keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie bei der Paracetamolabsorption). Die Methode ist im Vergleich zur Szintigrafie und zum MRT deutlich günstiger und weniger aufwendig. Sie kann direkt am Patientenbett durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen verzögerten Nahrungstransport (z.B. bei Beatmung, Gabe von hochpotenten Opiaten, Gabe von Katecholaminen oder bei stattgehabtem Erbrechen oder Reflux über die Magensonde) sollte bei enteraler Ernährung diese Messung erwogen werden. Durch die Messung kann die Gabe der Nahrung an die Transportrate des Magens angepasst werden, wodurch potentiell das Risiko für Komplikationen der Ernährung, wie Erbrechen und Aspiration, verringert wird, ohne dass auf eine enterale Ernährung verzichtet werden muss.

Einen Vorschlag zur Initiierung enteraler Ernährung zeigt das Flusschema in Abbildung 4.2. Bei Patienten mit einem Risikofaktor für Feeding-Intolerance sollte ein

bGRV<sub>1</sub> bestimmt werden. Als deutlich signifikanter Risikofaktor für eine Feeding-Intolerance und einen verzögerten Transport aus dem Magen zeigte sich in dieser Arbeit die Beatmung (Kapitel 3.1.2 und 3.3.3.4). Als signifikante Risikofaktoren für eine Feeding-Intolerance zeigten sich in der retrospektiven Studie Opioidgabe, Katecholamingabe und erhöhter Blutzucker (Kapitel 3.1.2). Der Schwellenwert von bGRV<sub>1</sub> > 40 ml wurde gewählt, um als Screening-Test zu dienen. Die ROC-Kurve ergab für diesen Wert eine Sensitivität von 100 % für das Auftreten von Symptomen einer Feeding Intolerance. Werden > 40 ml berechnet, sollte die Ernährung unter Kontrolle der seriellen Refraktometrie initiiert werden. Somit wird eine Bestimmung der individuellen Transportrate für alle Patienten mit einem Risiko für Komplikationen am Tag des Ernährungsbeginns gewährleistet. Unter Kontrolle des Nahrungstransports kann die Ernährung gesteigert werden. Bei einer Transportrate von > 100 kcal/h ist die enterale Nahrungszufuhr meist ausreichend und Komplikationen sind unwahrscheinlich. Die Magenentleerung muss somit nicht mehr beobachtet werden.



**Abbildung 4.2** Vorschlag für ein Schema zum Initiieren enteraler Ernährung mit refraktometrischer Kontrolle der Magenentleerung.

Komplikationen: Erbrechen, Reflux über Magensonde. Risikofaktoren: Beatmung, Opiode, Katecholamine, erhöhter Blutzucker.

#### 4.3.6 Ausblick

Da die Validierung am Goldstandard noch aussteht, sollte ein Methodenvergleich (siehe (88)) erfolgen, bei der die szintigrafisch und die refraktometrisch gemessene Magenentleerung verglichen werden. Als Beispiel für diese Studie kann der Vergleich von Szintigraphie und Isotop-Atemtest dienen (77).

Dann können Studien folgen, um die entdeckten Risikofaktoren zu verifizieren oder zu widerlegen. So können auch Ergebnisse, die einen plausiblen Trend zeigten, jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichten, geprüft werden. Zur Fallzahlberechnung weiterer Studien könnten die vorliegenden Ergebnisse verwendet werden. Bei den

kommenden Studien sollte standardisiert mit nur einem Typ Sondennahrung gemessen werden. Die verifizierten Risikofaktoren können dann Hinweise geben, welche Patienten von einem Monitoring der Magenentleerung profitieren.

Des Weiteren kann die Refraktometrie verwendet werden, um enterale und parenterale Ernährung zu balancieren. Dies kann potentiell die Sicherheit der enteralen Ernährung erhöhen, indem die enterale Zufuhr an die Transportrate des Magens angepasst wird, sodass der Patient nicht erbricht und aspiriert. Der zusätzliche Kalorienbedarf kann dann ggf. intravenös gedeckt werden. Der Effekt durch individuell balancierte Ernährung auf das Outcome, beispielsweise gemessen an der modifizierten Rankin-Skala, sollte in kommenden Studien überprüft werden.

Darüber hinaus könnte die Refraktometrie dazu dienen, die Indikation für Prokinetika oder eine postpylorische Ernährungssonde zu stellen, bevor es zu Komplikationen kommt (58). Durch die postpylorische Lage kann das Risiko für Komplikationen wie Aspirationspneumonien reduziert werden (89,90).

Eine Applikation für das Mobiltelefon, welche die unter Kapitel 2.3.3 aufgeführten Rechnungen durchführt, sodass aus den Brix-Werten die Parameter der Magenentleerung ausgegeben werden, kann die Praktikabilität der Bedside-Messung weiter erhöhen.

## 5 Zusammenfassung

Es gibt wenige Studien zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen und Malnutrition nicht-traumatischer neurologischer Intensivpatienten. Daher wurden Patienten, die mindestens 14 Tage auf einer neurologischen Intensivstation behandelt wurden, in eine retrospektive Studie eingeschlossen. Die enterale und parenterale Ernährung sowie das Auftreten einer Feeding-Intolerance (Übelkeit, Reflux über die Magensonde, Erbrechen, Obstipation und die Behandlung mit Prokinetika) wurden erfasst. 57 Patienten mit Schlaganfall und 19 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wurden eingeschlossen. Mindestens ein Symptom einer Feeding-Intolerance zeigte sich bei 58 % der Schlaganfallpatienten und bei 79 % der Nicht-Schlaganfallpatienten ( $p = 0,099$ ). 69 % (54/78) der Patienten mussten am fünften Tag des Aufenthaltes über eine Ernährungs-sonde ernährt werden. Davon erreichten 9 % (5/54) eine enterale Aufnahme von  $> 1000$  kcal. Folglich treten Feeding-Intolerance und Unterernährung bei neurologischen Intensivpatienten häufig auf.

Nun stellt sich die Frage, wie diese Komplikationen vermieden werden können. Chang et al. veröffentlichten eine Messmethode, bei der durch serielle Konzentrationsbestimmungen des Mageninhaltes das GRV und das Volumen der enthaltenen Nahrung berechnet werden können (58). Hierzu wird eine Probe über die Ernährungs-sonde aspiriert und der Anteil der darin enthaltenen Nahrung bestimmt. Nach Verdünnung des Mageninhaltes mit einer bestimmten Menge Wasser wird dieser Vorgang wiederholt. Aus dem Konzentrationsunterschied der Nahrung wird das Volumen berechnet. Chang et al. nutzten zur Konzentrationsbestimmung die Refraktometrie, bei der sich der Messwert aus allen Bestandteilen des Gemisches zusammensetzt. In einem nächsten Schritt sollte getestet werden, ob diese Methode oder eine spezifischere Methode der Konzentrationsbestimmung genau und robust gegenüber Messwertabweichungen ist. Das Ausmaß und Ursachen für mögliche Messwertabweichungen sollten erfasst werden. Daher wurde Sondennahrung jeweils mit Wasser und künstlichem Magensaft verdünnt, sodass Konzentrationen von 5, 10, 15, 25, 33, 50 und 100 % Sondennahrung entstanden. Die Konzentration wurden mit einem Refraktometer, einem Blutzuckermessgerät und mit dem Bradford-Test bestimmt. Die Messwerte aller Messmethoden korrelierten sehr gut mit der wahren Nahrungskonzentration im Gemisch mit Wasser (Refraktometrie  $r = 1,0$ ; Blutzuckermessgerät  $r = 0,97$  und

Bradford-Test  $r = 0,98$ ). Künstlicher Magensaft beeinflusste die Messwerte der Refraktometrie leicht ( $r = 0,95$ ). Beim Bradford-Test wichen die Messwerte in Magensaft deutlich von den Messwerten in Wasser ab. Mit dem Blutzuckermessgerät konnten bei niedrigen Konzentrationsstufen der Nahrung im Magensaft keine Messwerte gewonnen werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Refraktometrie präzise misst und die Messwerte im Vergleich mit dem Bradford-Test sowie der Messung mit dem Blutzuckermessgerät weniger durch den Magensaft beeinflusst werden.

Nun sollte die Methode der seriellen Refraktometrie klinisch erprobt werden. Die so bestimmten Parameter einer verzögerter Magenentleerung (PvM) sollten als diagnostischer Test für das Auftreten von Komplikationen der enteralen Ernährung evaluiert werden. Zusätzlich sollten Risikofaktoren für eine verzögerte Magenentleerung neurologischer Patienten erfasst werden. Hierzu wurde die Konzentration der Nahrung im Mageninhalt vor und nach Verdünnung mit Wasser bestimmt. Diese Messungen wurden nach einer Stunde wiederholt. Aus diesen Messwerten wurde das GRV, das darin enthaltene Nahrungsvolumen, sowie der Volumentransport, der Nahrungstransport und der Kalorientransport (zusammengefasst als PvM) berechnet. Zusätzlich wurden Symptome einer Feeding-Intolerance (Erbrechen, Reflux über die Magensonde, Übelkeit, Gabe eines Prokinetikums) am Tag der Messung erfasst. Die berechneten PvM wurden mit ROC-Kurven als diagnostischer Test für das Auftreten von Komplikationen der enteralen Ernährung bewertet. Von 28 Patienten einer neurologischen Intensivstation wurde die Magenentleerung bestimmt. Ein verlangsamter Kalorientransport zeigte eine signifikante Assoziation mit Beatmung, Sufentanilgabe, erhöhtem Blutzucker und rechtsseitigem Schlaganfall. Ein langsamer Kalorientransport zeigte sich bei Polyneuropathie, hohem NIHSS, hämorrhagischem Schlaganfall und infratentoriellen Schlaganfällen, allerdings ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Die berechneten Parameter eignen sich als besserer diagnostischer Test für das Auftreten von Symptomen einer Feeding-Intolerance als die Aspiration des GRV. Die serielle Refraktometrie bietet sich somit als praktikable und plausible Methode an, um die Magenentleerung in der neurologischen Intensivstation zu überwachen. Vor allem bei Patienten mit hohem Risiko für Komplikationen der enteralen Ernährung (z.B. bei Beatmung), bietet eine Überwachung der Magenentleerung mittels serieller Refraktometrie das Potential, die enterale Ernährung individuell und situativ anzupassen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Cangelosi MJ, Auerbach HR, Cohen JT. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition. *Curr Med Res Opin.* 1. Februar 2011;27(2):413–22.
2. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [zitiert 2. März 2019];(6). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012276.pub2/abstract>
3. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* Dezember 2001;29(12):2264–70.
4. Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, Heyland DK, Ichai C, Marik PE, u. a. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1239–56.
5. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, Nelson RJ. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med.* 27(11):2525–31.
6. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study. *Crit Care Med.* August 1999;27(8):1447.
7. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, u. a. Enteral tube feeding in the intensive care unit: Factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med.* 1. Juli 1999;27(7):1252–6.
8. Reid C. Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* Februar 2006;19(1):13–22.
9. Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, Irizarry M, Dukes G, Williamson R, u. a. Prevalence, Risk Factors, Clinical Consequences, and Treatment of Enteral Feed Intolerance During Critical Illness. *J Parenter Enter Nutr.* 1. Mai 2015;39(4):441–8.
10. Reintam Blaser A, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* April 2016;22(2):128–41.
11. Reintam Blaser A, Starkopf J, Malbrain MLNG. Abdominal signs and symptoms in intensive care patients. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):379–87.
12. Reintam Blaser A, Starkopf L, Deane AM, Poeze M, Starkopf J. Comparison of different definitions of feeding intolerance: A retrospective observational study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* Oktober 2015;34(5):956–61.
13. Reintam Blaser A, Malbrain MLNG, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele

- J, u. a. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* März 2012;38(3):384–94.
14. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, u. a. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 1. Mai 2016;150(6):1380–92.
  15. Pasricha PJ, Parkman HP. Gastroparesis: definitions and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* März 2015;44(1):1–7.
  16. Tack J, Carbone F. Functional dyspepsia and gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol.* 1. November 2017;33(6):446–54.
  17. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, u. a. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol.* Juni 2000;95(6):1456–62.
  18. Arnim U von. Gastroparese. *Internist.* 6. Mai 2015;56(6):625–30.
  19. Nguyen LA, Snape WJ. Clinical Presentation and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1. März 2015;44(1):21–30.
  20. Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, Khayyam U, Fisher RS, Maurer AH, u. a. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci.* April 2011;56(4):1138–46.
  21. Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* Juni 2013;14(9):1171–86.
  22. Ott L, Young B, Phillips R, McClain C, Adams L, Dempsey R, u. a. Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg.* 1. Mai 1991;74(5):738–42.
  23. Kao C-H, ChangLai S-P, Chieng P-U, Yen T-C. Gastric emptying in head-injured patients. *Am J Gastroenterol.* Juli 1998;93(7):1108–12.
  24. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Januar 2014;29(1):23–32.
  25. Patejdl R, Kästner M, Kolbaske S, Wittstock M. Clinical nutrition and gastrointestinal dysfunction in critically ill stroke patients. *Neurol Res.* 2. November 2017;39(11):959–64.
  26. Vittal H, Farrugia G, Gomez G, Pasricha PJ. Mechanisms of Disease: the pathological basis of gastroparesis—a review of experimental and clinical studies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Juni 2007;4(6):336–46.
  27. Huizinga JD. Gastrointestinal peristalsis: joint action of enteric nerves, smooth muscle, and interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech.* 15. November 1999;47(4):239–47.

28. Hansen MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res.* 2003;52(1):1–30.
29. Browning KN, Travagli RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol.* Oktober 2014;4(4):1339–68.
30. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships Between Gastric Emptying, Postprandial Glycemia, and Incretin Hormones. *Diabetes Care.* 1. Mai 2013;36(5):1396–405.
31. Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. *J Physiol.* 15. Januar 1997;498(Pt 2):553–9.
32. Taylor RW. Gut Motility Issues in Critical Illness. *Crit Care Clin.* April 2016;32(2):191–201.
33. Heyland DK, Tougas G, King D, Cook DJ. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1. Dezember 1996;22(12):1339–44.
34. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, u. a. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med.* März 2008;34(3):454–60.
35. Farrugia G. Histological changes in diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* März 2015;44(1):31–8.
36. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, Lurken MS, Faussone-Pellegrini MS, Smyrk TC, u. a. Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* Juni 2012;24(6):531–9, e249.
37. Samsom M, Bharucha A, Gerich JE, Herrmann K, Limmer J, Linke R, u. a. Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev.* September 2009;25(6):502–14.
38. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* November 1990;33(11):675–80.
39. Horowitz M, Edelbroek MAL, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia.* 1993;36(9):857–862.
40. Tobi M, Holtz T, Carethers J, Owyang C. Delayed gastric emptying after laparoscopic anterior highly selective and posterior truncal vagotomy. *Am J Gastroenterol.* Mai 1995;90(5):810–1.
41. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 1. November 2004;127(5):1592–622.

42. Schaller BJ, Graf R, Jacobs AH. Pathophysiological Changes of the Gastrointestinal Tract in Ischemic Stroke. *Am J Gastroenterol*. Juli 2006;101(7):1655–65.
43. Mahony MJ, Kennedy JD, Leaf A, Matthew DJ, Milla PJ. Brain stem glioma presenting as gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child*. Juli 1987;62(7):731–3.
44. Wood JR, Camilleri M, Low PA, Malagelada JR. Brainstem tumor presenting as an upper gut motility disorder. *Gastroenterology*. Dezember 1985;89(6):1411–4.
45. Liff JM, Labovitz D, Robbins MS. Profound gastroparesis after bilateral posterior inferior cerebellar artery territory infarcts. *Clin Neurol Neurosurg*. Juli 2012;114(6):789–91.
46. Acosta Escribano JA, Carrasco Moreno R, Fernández Vivas M, Navarro Polo JN, Más Serrano P, Sánchez Payá J, u. a. [Gastric enteral intolerance in mechanically ventilated patients with traumatic cerebral lesion]. *Nutr Hosp*. Dezember 2001;16(6):262–7.
47. Venkatesh B, Townsend S, Boots RJ. Does splanchnic ischemia occur in isolated neurotrauma? A prospective observational study. *Crit Care Med*. 1. Juni 1999;27(6):1175–80.
48. Crome P, Rizeq M, George S, Braithwaite RA, Jones PW. Drug absorption may be delayed after stroke: results of the paracetamol absorption test. *Age Ageing*. 9. Januar 2001;30(5):391–3.
49. Hernández G, Hasbun P, Velasco N, Wainstein C, Buggedo G, Bruhn A, u. a. Splanchnic ischemia and gut permeability after acute brain injury secondary to intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(1):40–4.
50. Cechetto DF. Cortical control of the autonomic nervous system. *Exp Physiol*. Februar 2014;99(2):326–31.
51. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke*. 1. September 2004;35(9):2094–8.
52. Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, Steinhagen V, Abu-Mugheisib M, Grossmann A, u. a. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. *Eur J Neurol*. Januar 2013;20(1):153–9.
53. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol*. Oktober 2007;254(10):1323–9.
54. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. September 2017;15(9):1338–49.
55. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, Lowen CC, Looney SW, Matheson PJ, u. a. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill

- patients. Crit Care Med. Februar 2005;33(2):324–30.
56. Moreira TV, McQuiggan M. Methods for the Assessment of Gastric Emptying in Critically Ill, Enterally Fed Adults. Nutr Clin Pract. 1. April 2009;24(2):261–73.
  57. Chang W, McClave S, Lee M, Chao Y. Monitoring bolus nasogastric tube feeding by the Brix value determination and residual volume measurement of gastric contents. J Parenter Enter Nutr. 1. März 2004;28(2):105–12.
  58. Chang W-K, McClave SA, Hsieh C-B, Chao Y-C. Gastric Residual Volume (GRV) and Gastric Contents Measurement by Refractometry. J Parenter Enter Nutr. 1. Januar 2007;31(1):63–8.
  59. Chang W-K, Chen M-Z, Chao Y-C. Use of the refractometer as a tool to monitor dietary formula concentration in gastric juice. Clin Nutr Edinb Scotl. Dezember 2002;21(6):521–5.
  60. Eichelbaum M, Schwab M. Pharmakokinetische Parameter. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2017. S. 58.
  61. Chang W-K, Chao Y-C, McClave S-A, Yeh M-K. Validation the use of refractometer and mathematic equations to measure dietary formula contents for clinical application. Clin Nutr. 1. Oktober 2005;24(5):760–7.
  62. Matissek R, Steiner G, Fischer M. Refraktometrie. In: Lebensmittelanalytik. 4., vollständig überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2010. S. 401.
  63. Pomeranz Y, Meloan CE. Food analysis: theory and practice. 3. ed. New York: Chapman & Hall; 1994.
  64. Abdelmalik PA, Dempsey S, Ziai W. Nutritional and Bioenergetic Considerations in Critically Ill Patients with Acute Neurological Injury. Neurocrit Care. 1. Oktober 2017;27(2):276–86.
  65. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. Juni 1992;20(6):864.
  66. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Trink- und Sondennahrung Produktkatalog Stand Juni 2015.
  67. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Datenblatt Fresubin energy Drink [Internet]. [zitiert 23. Juni 2016]. Verfügbar unter: <https://www.fresenius-kabi.com/de/ernaehrung/fresubin-energy-drink>
  68. Osmolite HN Drug Information, Professional [Internet]. Drugs.com. [zitiert 30. März 2019]. Verfügbar unter: <https://www.drugs.com/mmx/osmolite-hn.html>
  69. Gastric fluid, simulated. In: The United States pharmacopoeia. 29 revision. Rockville, Md.: The United States Pharmacopoeial Convention Inc.; 2006. S. 810.

70. PCE Deutschland GmbH. Refraktometer PCE-032 Glühwein / Saft [Internet]. [zitiert 27. Juni 2018]. Verfügbar unter: [https://www.pce-instruments.com/deutsch/messtechnik/messgeraete-fuer-alle-parameter/refraktometer-pce-instruments-refraktometer-pce-032-det\\_14311.htm?\\_list=kat&\\_listpos=5](https://www.pce-instruments.com/deutsch/messtechnik/messgeraete-fuer-alle-parameter/refraktometer-pce-instruments-refraktometer-pce-032-det_14311.htm?_list=kat&_listpos=5)
71. Bernstein R, Parkes JL, Goldy A, Brown D, Harrison B, Chu A, u. a. A New Test Strip Technology Platform for Self-Monitoring of Blood Glucose. *J Diabetes Sci Technol.* 1. September 2013;7(5):1386–99.
72. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 7. Mai 1976;72(1):248–54.
73. Altman DG. Regression – mathematics and worked example. In: *Practical Statistics for Medical Research.* Boca Raton, Fla: Taylor & Francis Ltd; 1990. S. 313–4.
74. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* Juli 1998;15(7):539–53.
75. Hummel M. Antwort: AW: Ihre Frage zur Glucosekonzentration in Fresubin Energy Drink [E-Mail]. [Monika.Hummel@fresenius-kabi.com]. 2016.
76. Lyrenås EB, Olsson EH, Arvidsson UC, Orn TJ, Spjuth JH. Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations. *Diabetes Care.* März 1997;20(3):413–8.
77. Nguyen NQ, Bryant LK, Burgstad CM, Chapman M, Deane A, Bellon M, u. a. Gastric emptying measurement of liquid nutrients using the (13)C-octanoate breath test in critically ill patients: a comparison with scintigraphy. *Intensive Care Med.* Juli 2013;39(7):1238–46.
78. Nguyen NQ, Ng MP, Chapman M, Fraser RJ, Holloway RH. The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care.* 2007;11(1):1.
79. Jakob SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care.* April 2010;16(2):165–8.
80. Wanklyn PD, German A. A case of refractory Ogilvie syndrome following a haemorrhagic stroke. *Clin Med.* 12. Januar 2013;13(6):623–4.
81. Lee S-J, Na I-H, Choi E-S, Jung S-H, Yoon J-S. Occurrence of Intestinal Pseudo-obstruction in a Brainstem Hemorrhage Patient. *Ann Rehabil Med.* April 2012;36(2):278–81.
82. Al-Qudah ZA, Yacoub HA, Souayah N. Disorders of the Autonomic Nervous System after Hemispheric Cerebrovascular Disorders: An Update. *J Vasc Interv*

Neurol. Oktober 2015;8(4):43–52.

83. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis and its impact on glycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dezember 2010;39(4):745–62.
84. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, Ritz M, Bryant LK, Butler R, u. a. Long-standing type II diabetes mellitus is not a risk factor for slow gastric emptying in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1. September 2006;32(9):1365–70.
85. Reignier J, Mercier E, Gouge AL, Boulain T, Desachy A, Bellec F, u. a. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 16. Januar 2013;309(3):249–56.
86. Jung H, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, u. a. The incidence, prevalence and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota from 1996 to 2006. *Gastroenterology.* April 2009;136(4):1225–33.
87. Kar P, Plummer MP, Chapman MJ, Cousins CE, Lange K, Horowitz M, u. a. Energy-Dense Formulae May Slow Gastric Emptying in the Critically Ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* September 2016;40(7):1050–6.
88. Bland JM, Altman D. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet.* 8. Februar 1986;327(8476):307–10.
89. Deane Adam M, Rupinder D, Day Andrew G, Ridley Emma J, Davies Andrew R, Heyland Daren K. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R125.
90. Alkhawaja S, Martin C, Butler RJ, Gwadrý-Sridhar F. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD008875.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AGI	Acute Gastrointestinal Injury
AUC	Fläche unter der Kurve ( <i>engl.</i> Area under the curve)
aGRV	Aspiriertes GRV
bGRV	Berechnetes GRV (durch serielle Refraktometrie)
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BV	Brix-Wert ( <i>engl.</i> Brix Value)
CAGIM	Cumulative Alteration of Gastrointestinal Motility
GCS	Glasgow Coma Scale
GRV	Residualvolumen im Magen ( <i>engl.</i> Gastric Residual Volume)
IQA	Interquartilabstand (25. - 75. Perzentile)
kcal	Kilokalorien
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrom
N.	Nervus
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PEEP	Positiv-endexpiratorischer Druck ( <i>engl.</i> Positive end-expiratory pressure)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PvM	Parameter einer verzögerten Magenentleerung
ROC	Receiver Operating Characteristic
SGF	künstlicher Magensaft ( <i>engl.</i> Simulated Gastric Fluid)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
VNS	Vegetatives Nervensystem

## 7.2 Ergänzende Materialien

### 7.2.1 Regressionsgeraden

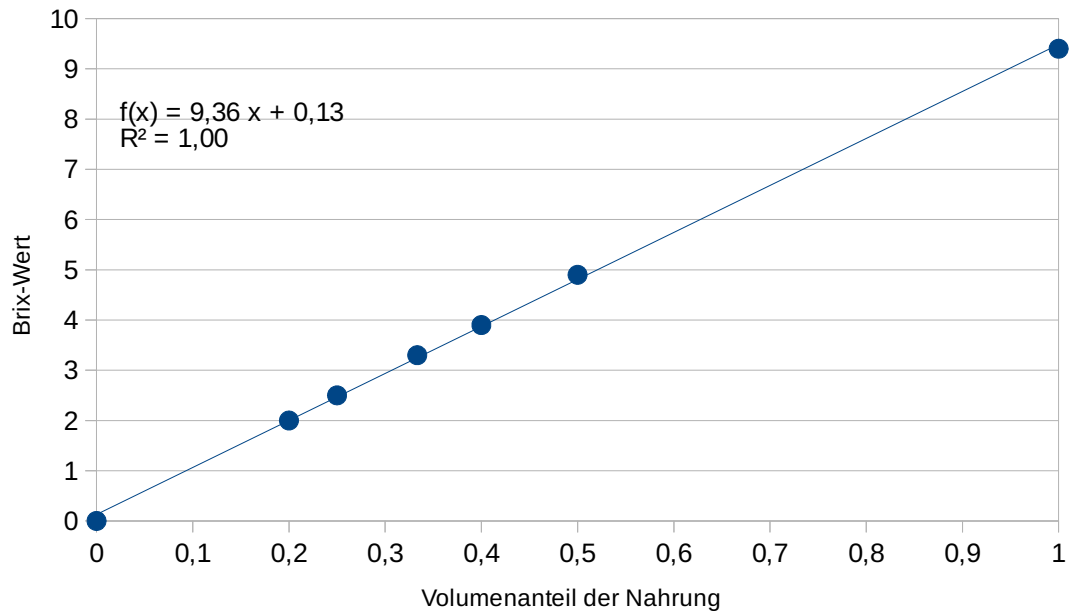


Abbildung 7.1 Glukose 10% in Wasser

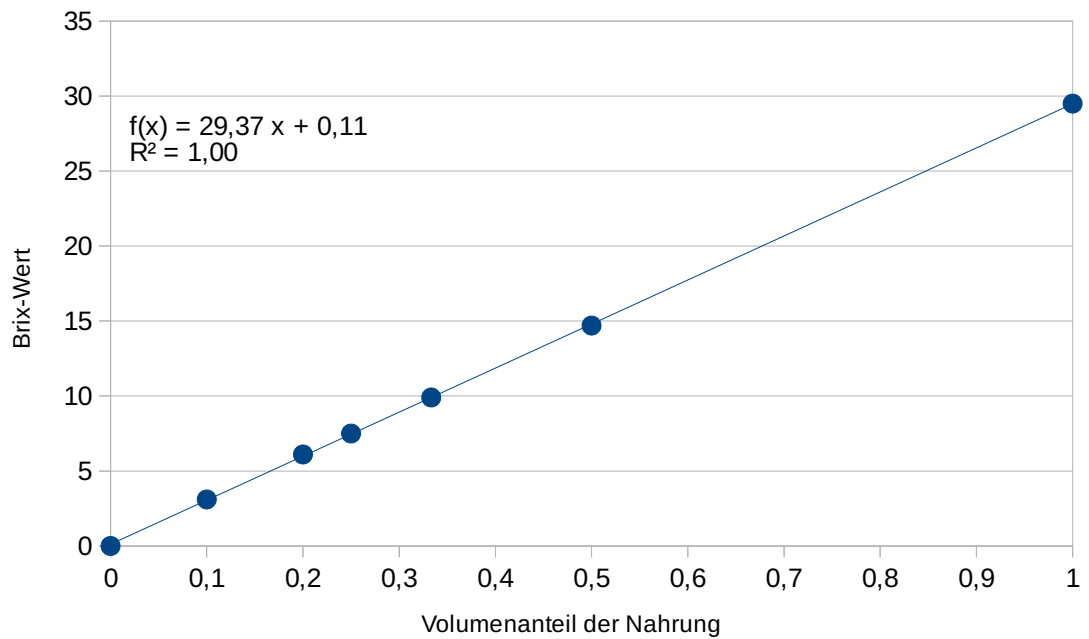
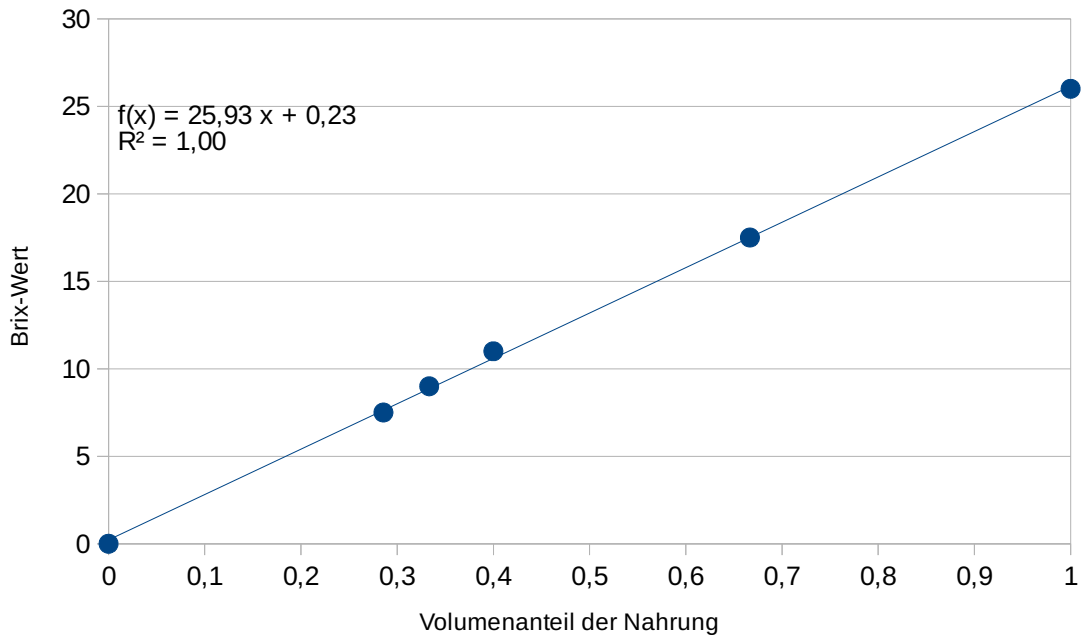
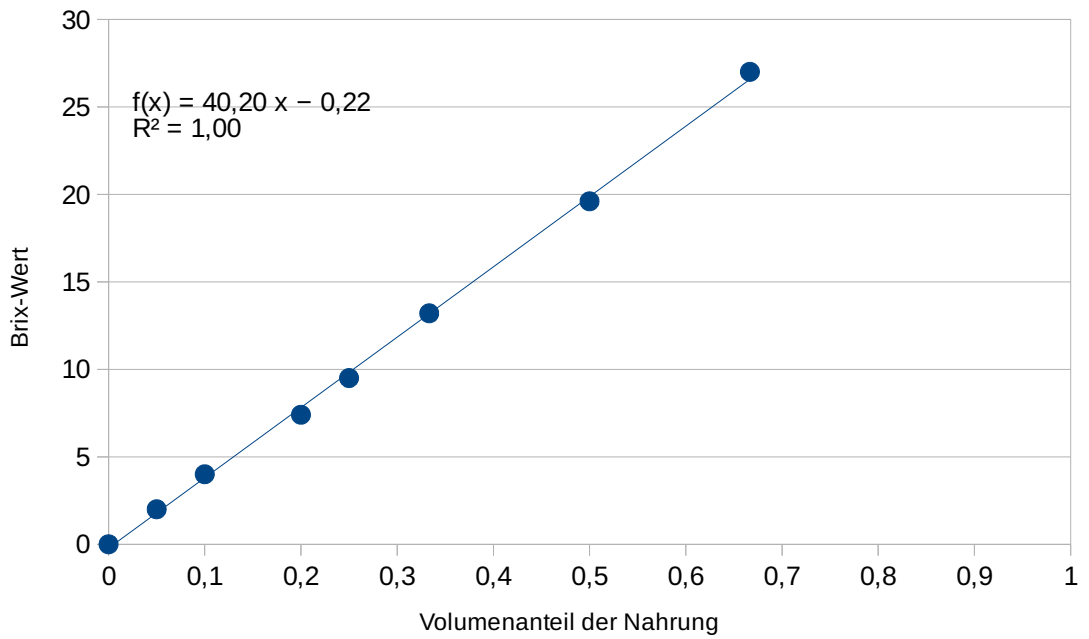


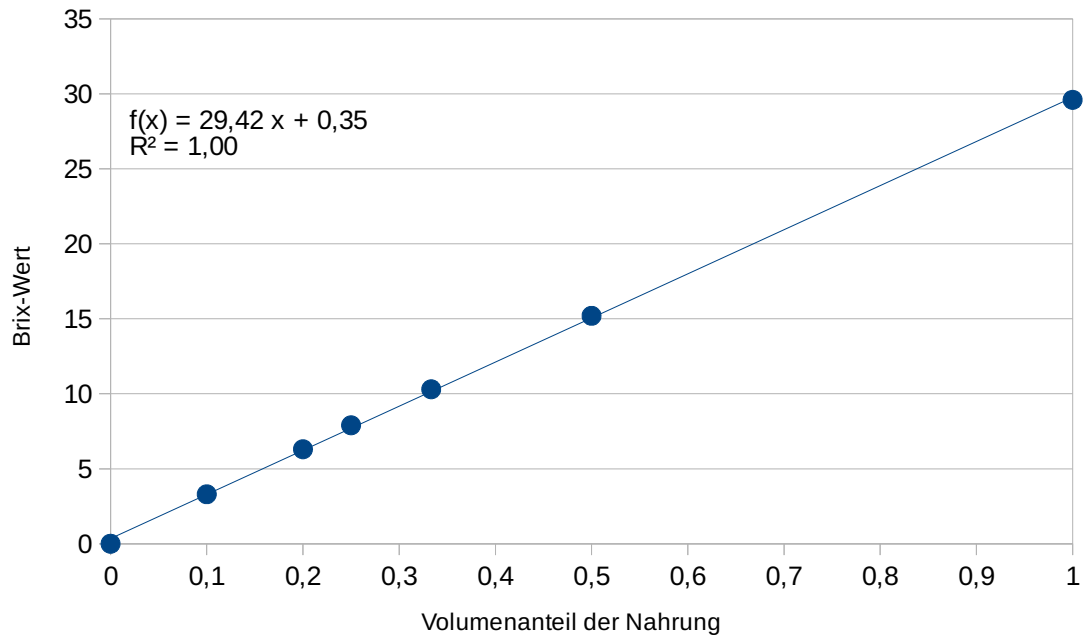
Abbildung 7.2 Fresubin Diben Drink in Wasser



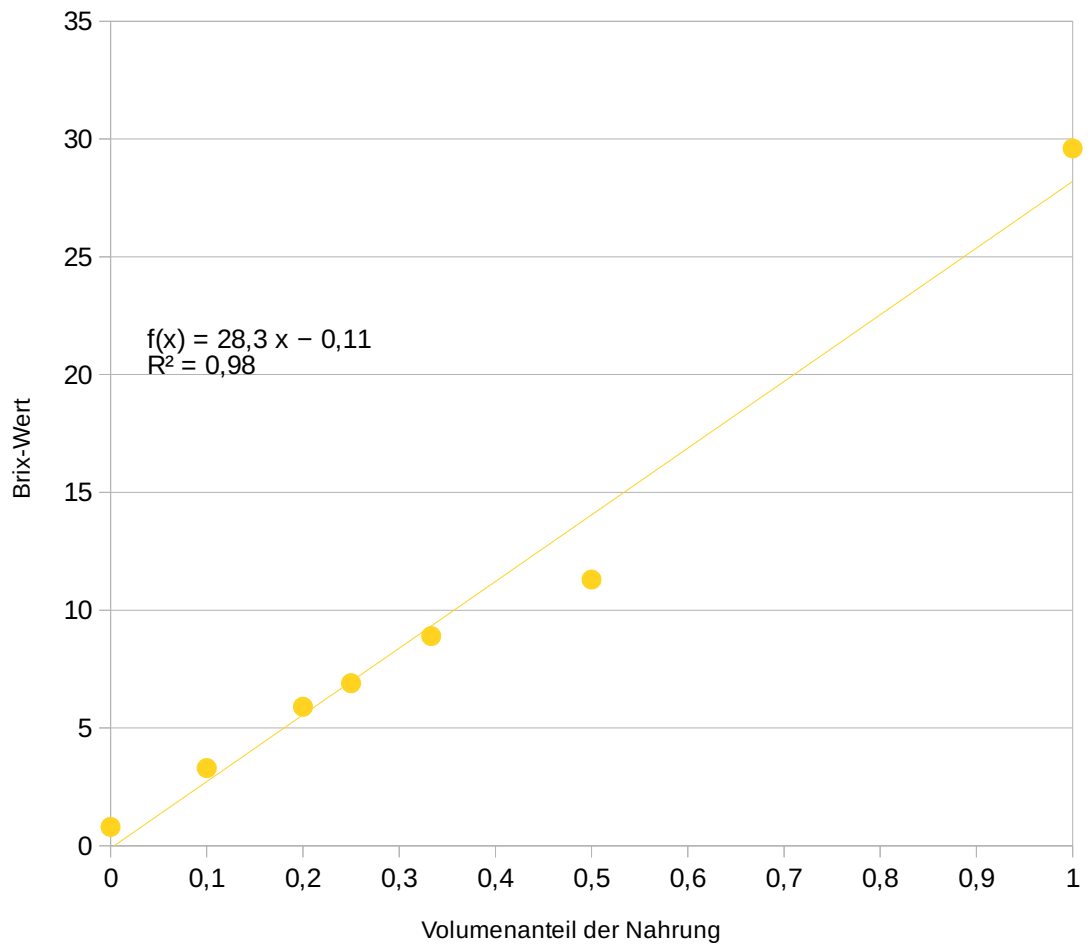
**Abbildung 7.3 Fresubin Dysphago plus in Wasser**



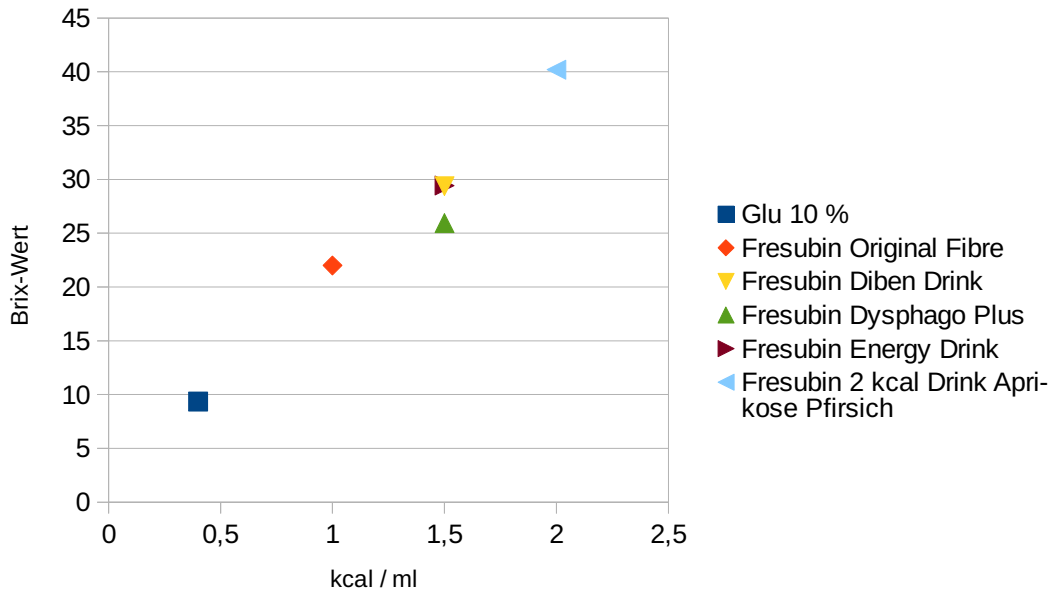
**Abbildung 7.4 Fresubin 2kcal Drink in Wasser**



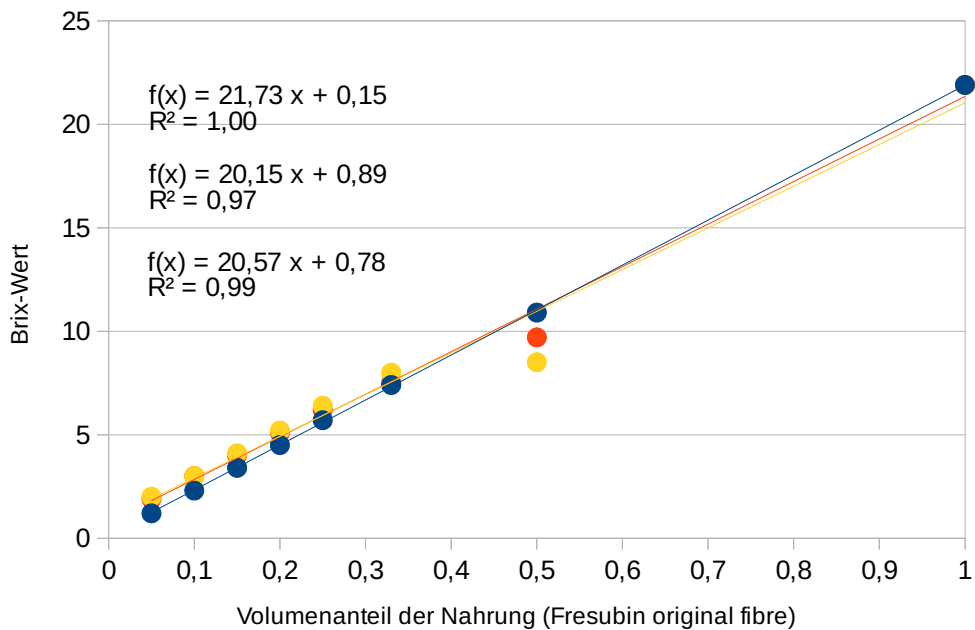
**Abbildung 7.5 Fresubin energy drink in Wasser.**



**Abbildung 7.6 Fresubin energy Drink in Magensaft ohne Inkubation**  
Messung sofort nach Durchmischung.



**Abbildung 7.7 Energiedichte der Nahrung und Brix-Wert**



**Abbildung 7.8 Anteil Nahrung in Wasser bzw. Magensaft und Brix-Wert**

Werte für Verdünnung der Nahrung in Wasser sind blau (obere Regressionsgleichung), die Werte für Verdünnung in Magensaft sind gelb (vor Inkubation, mittlere Regressionsgleichung) und orange (nach Inkubation, untere Regressionsgleichung) dargestellt.

## 7.2.2 Risikofaktoren und Parameter verzögerter Magenentleerung

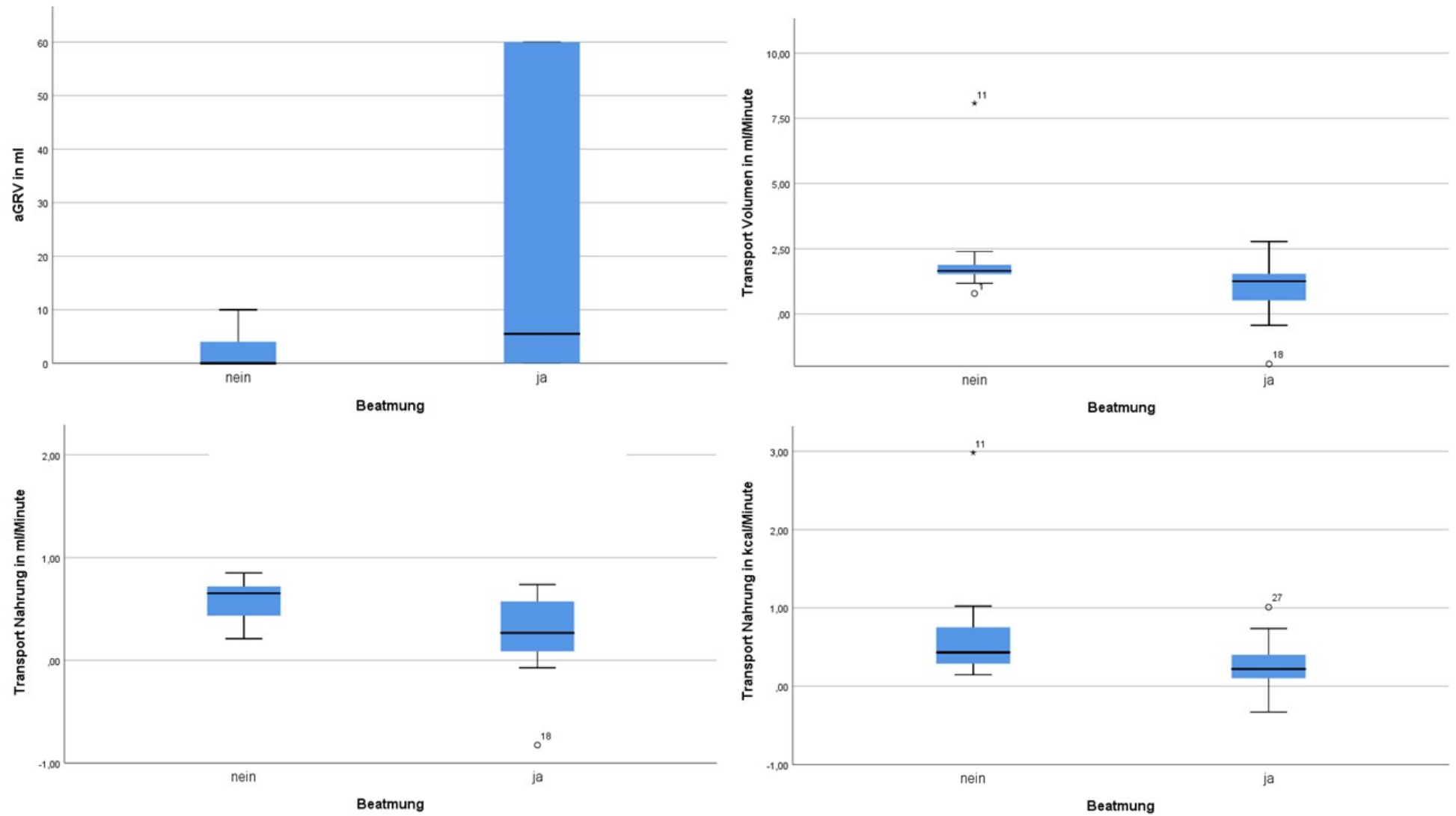


Abbildung 7.9 Boxplots Beatmung und Parameter verzögerter Magenentleerung

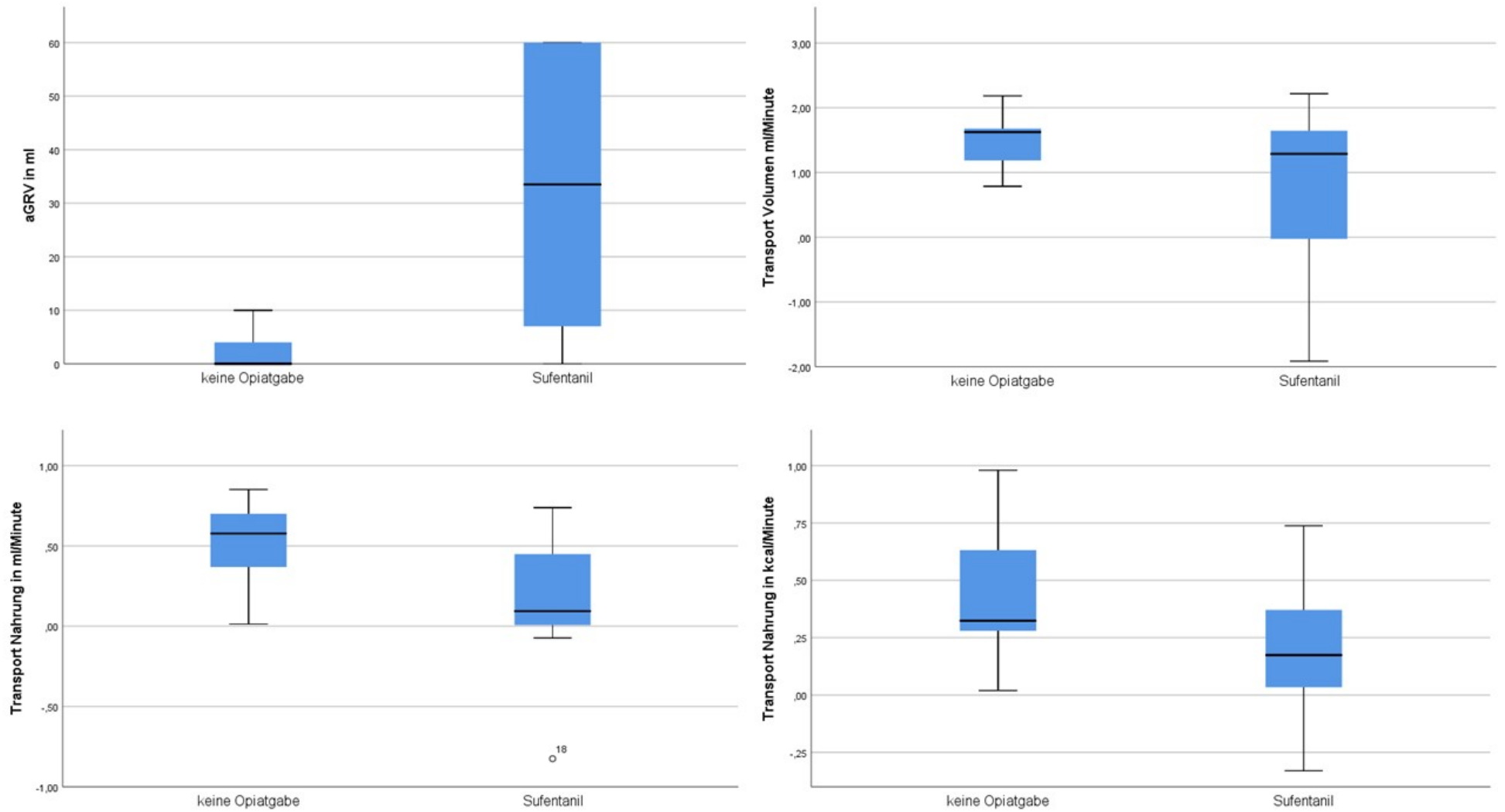


Abbildung 7.10 Boxplots Sufentanilgabe gegenüber keiner Opiatgabe und Parameter verzögerter Magenentleerung

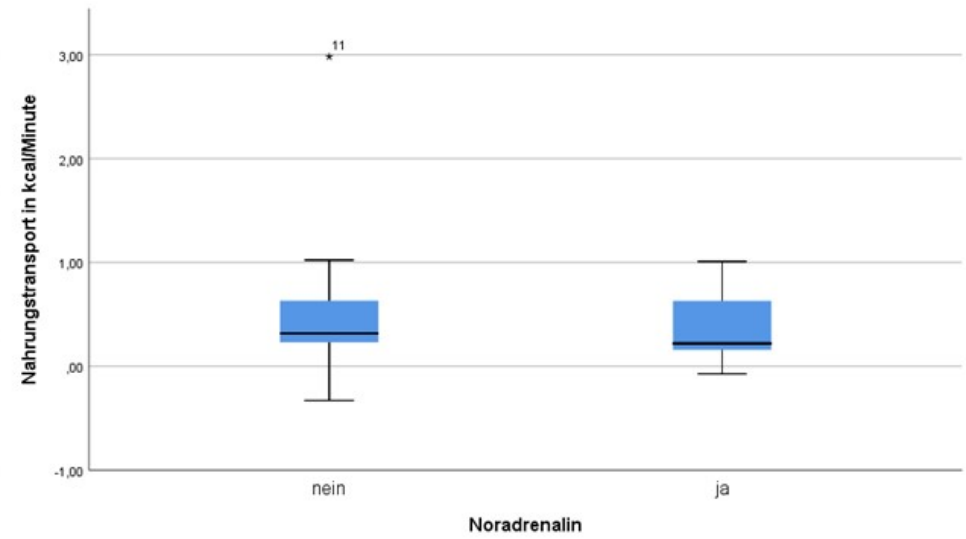
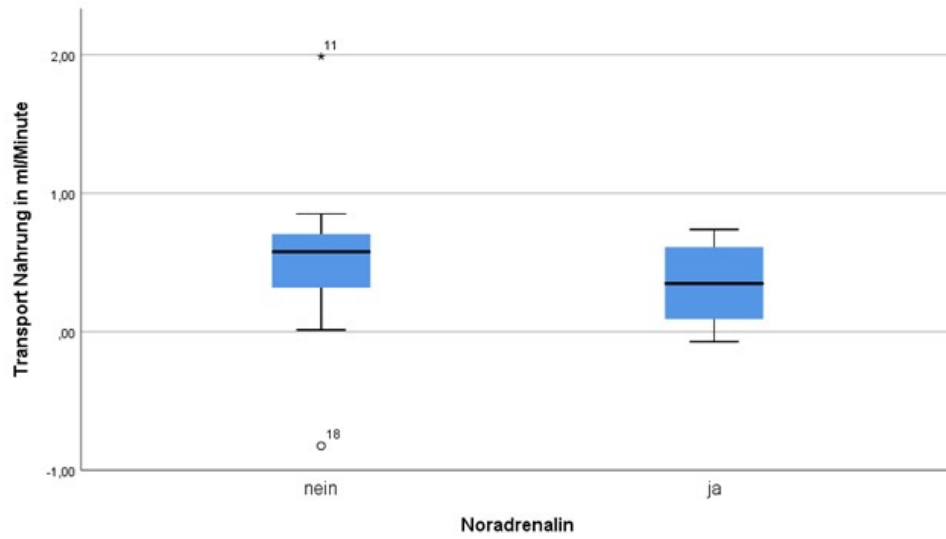
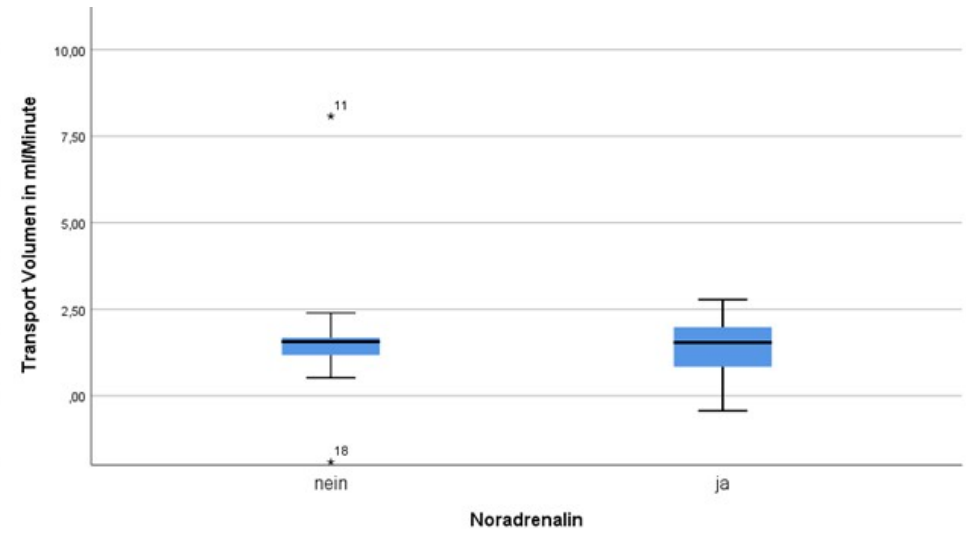
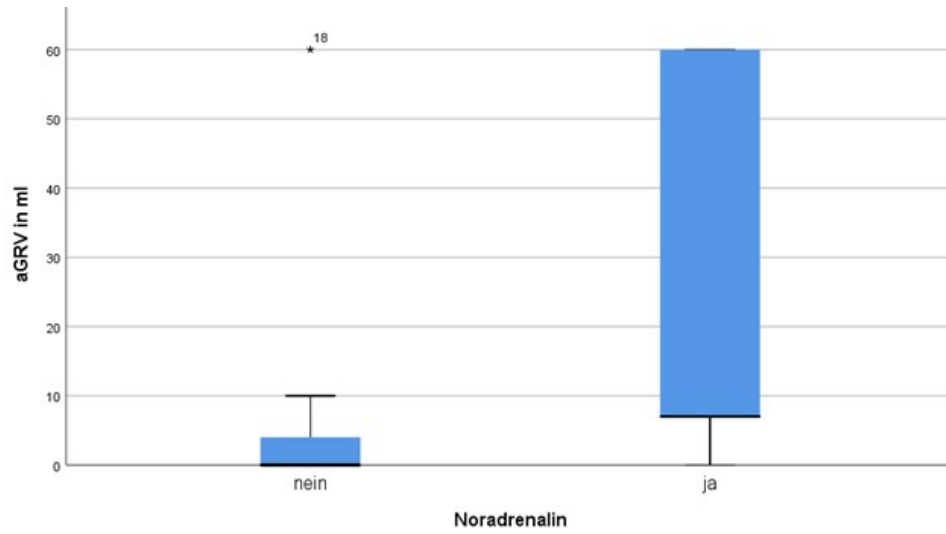


Abbildung 7.11 Boxplots Noradrenalingabe und Parameter verzögerter Magenentleerung

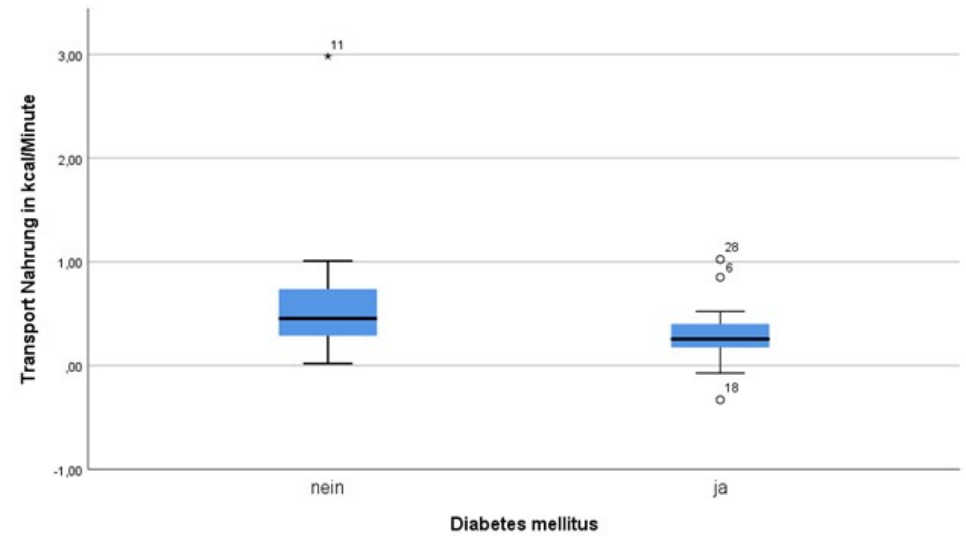
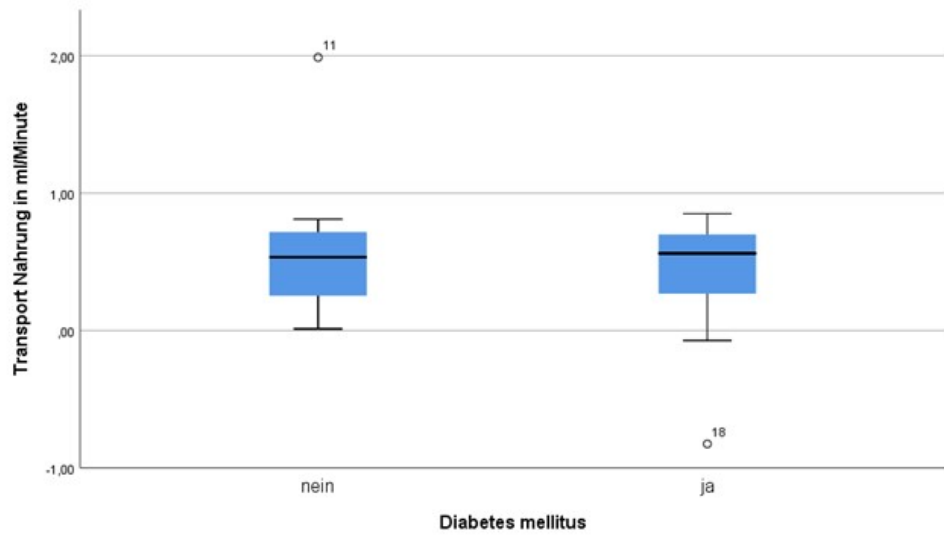
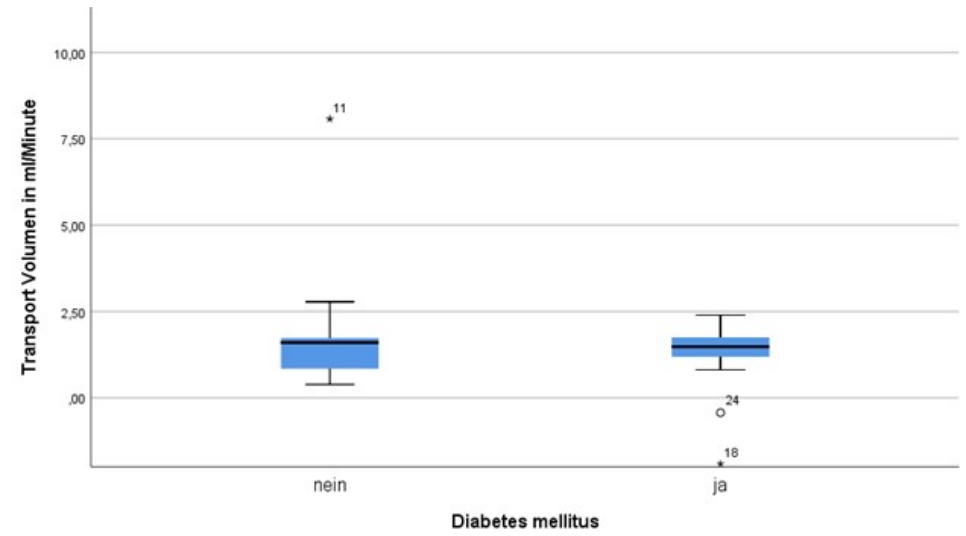
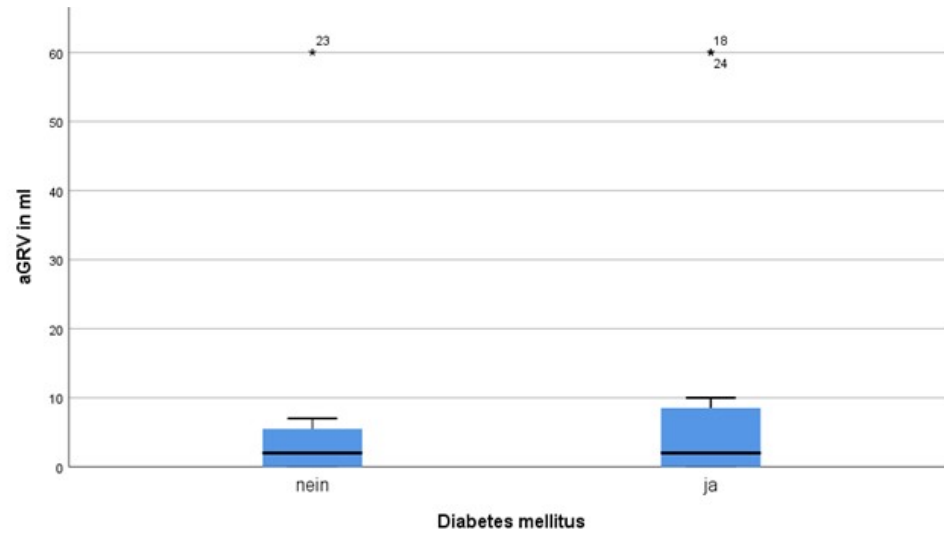


Abbildung 7.12: Boxplots Diabetes mellitus und Parameter verzögerter Magenentleerung

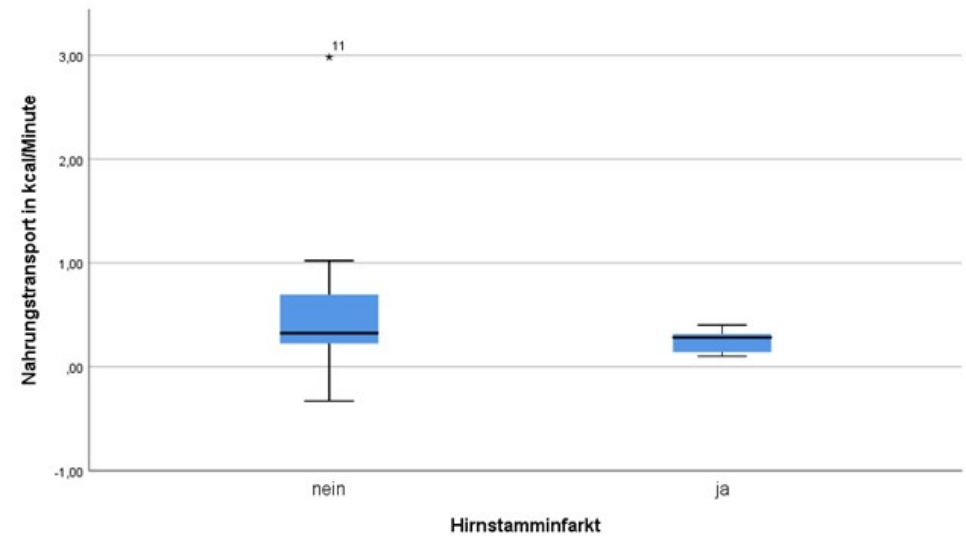
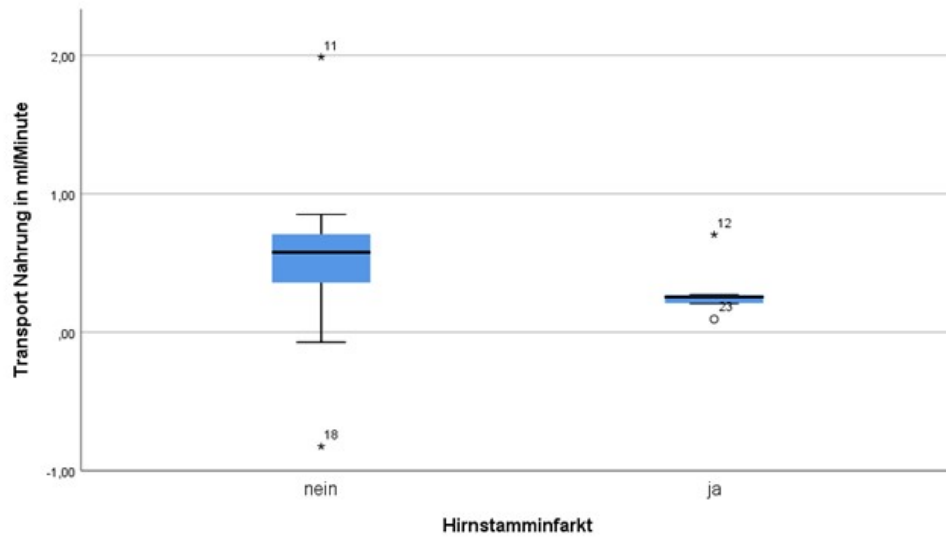
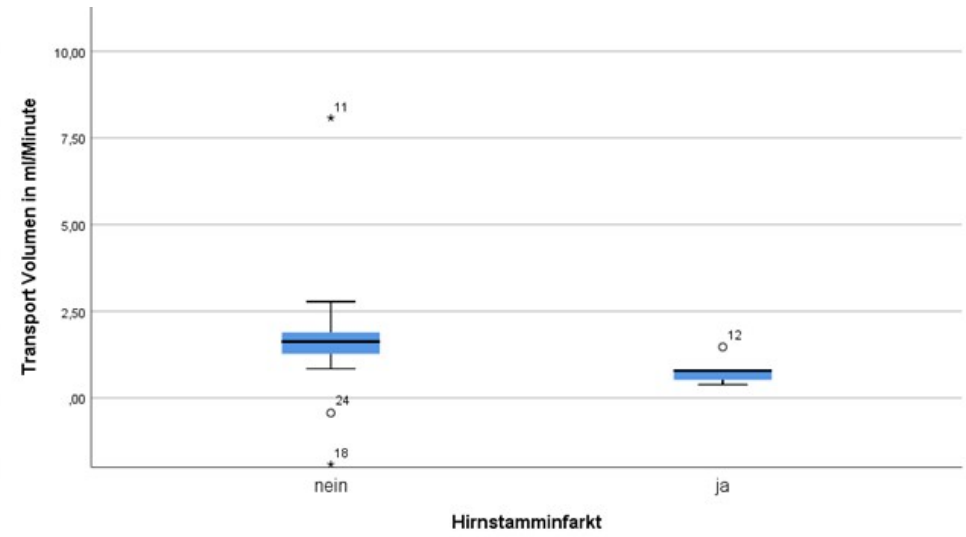
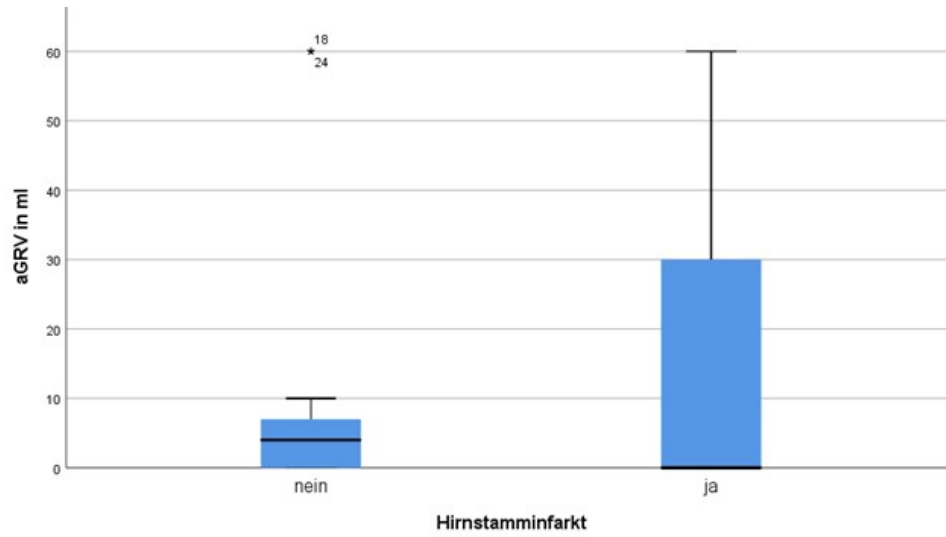
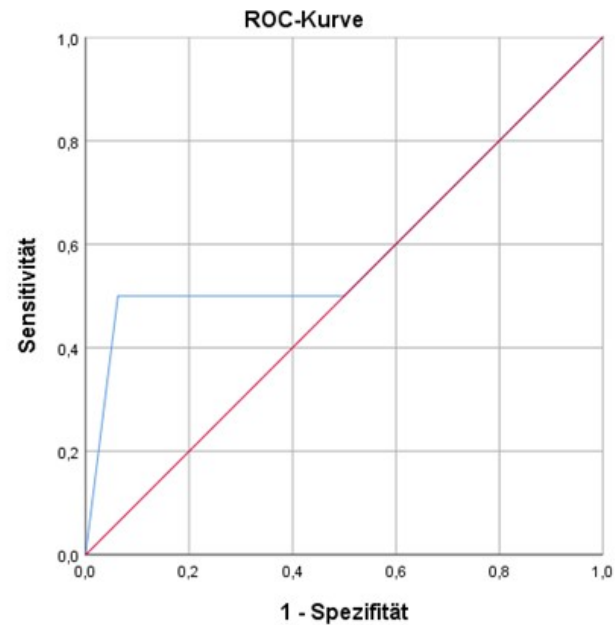


Abbildung 7.13 Boxplots Hirnstamminfarkt und Parameter verzögerter Magenentleerung

## 7.2.3 Parameter verzögerter Magenentleerung als diagnostischer Test für Feeding-Intolerance



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Initialaspirat				
Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,609	,195	,508	,227	,992

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Initialaspirat liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

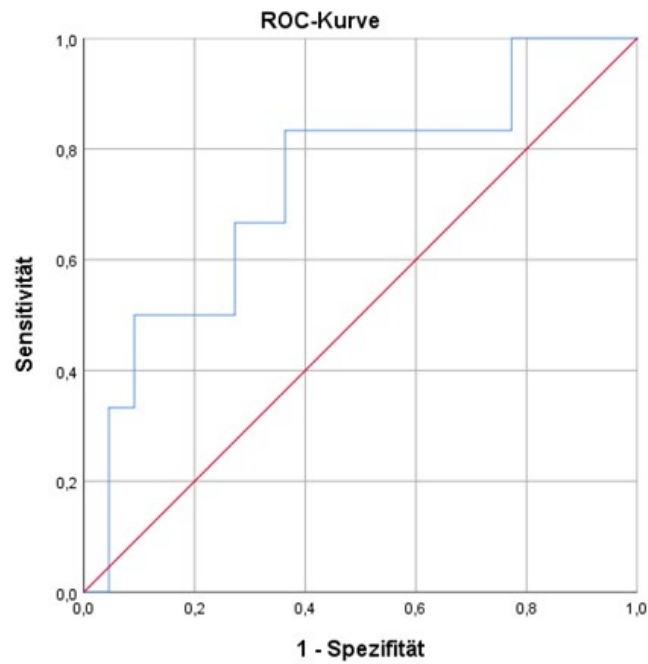
### Koordinaten der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Initialaspirat		
Positiv, wenn größer oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,00	1,000	1,000
2,00	,500	,500
5,50	,500	,250
8,50	,500	,125
35,00	,500	,063
61,00	,000	,000

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Initialaspirat liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Abbildung 7.14 Receiver Operating Characteristic-Kurve aspiriertes Residualvolumen im Magen



**Koordinaten der Kurve**

Variable(n) für Testergebnis: GRV1

Positiv, wenn größer oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
20,48	1,000	1,000
25,03	1,000	,955
31,11	1,000	,909
34,28	1,000	,864
36,50	1,000	,818
39,05	1,000	,773
41,43	,833	,773
44,18	,833	,727
46,09	,833	,682
46,97	,833	,636
48,64	,833	,591
50,64	,833	,545
53,27	,833	,500
56,98	,833	,455
62,16	,833	,409
69,06	,833	,364
73,75	,667	,364
81,10	,667	,318
93,60	,667	,273
100,77	,500	,273
102,69	,500	,227
104,01	,500	,182
104,26	,500	,136
108,99	,500	,091
116,82	,333	,091
148,89	,333	,045
188,89	,167	,045
325,00	,000	,045
451,00	,000	,000

**Fläche unter der Kurve**

Variable(n) für Testergebnis: GRV1

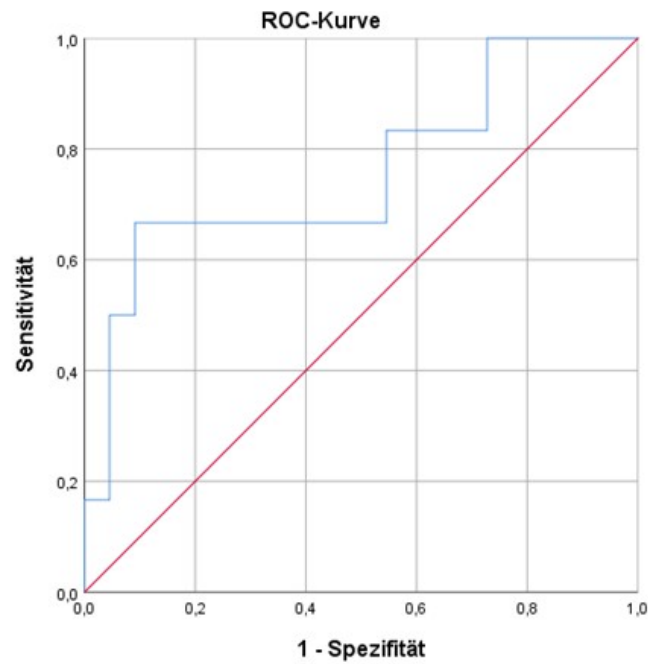
Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,735	,120	,083	,501	,969

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

**Abbildung 7.15 Receiver Operating Characteristic-Kurve berechnetes Residualvolumen im Magen**



#### Koordinaten der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Positiv, wenn kleiner oder gleich <sup>a</sup>	Transport_Volun	Sensitivität	1 - Spezifität
-2,9156		,000	,000
-1,1746		,167	,000
-,0245		,167	,045
,4521		,333	,045
,6529		,500	,045
,7981		,500	,091
,8258		,667	,091
1,0093		,667	,136
1,1812		,667	,182
1,2198		,667	,227
1,2706		,667	,273
1,3784		,667	,318
1,4795		,667	,364
1,5148		,667	,409
1,5536		,667	,455
1,5756		,667	,500
1,6048		,667	,545
1,6373		,833	,545
1,6522		,833	,591
1,6658		,833	,636
1,7039		,833	,682
1,7404		,833	,727
1,8924		1,000	,727
2,1094		1,000	,773
2,2004		1,000	,818
2,3054		1,000	,864
2,5859		1,000	,909
5,4259		1,000	,955
9,0741		1,000	1,000

#### Fläche unter der Kurve

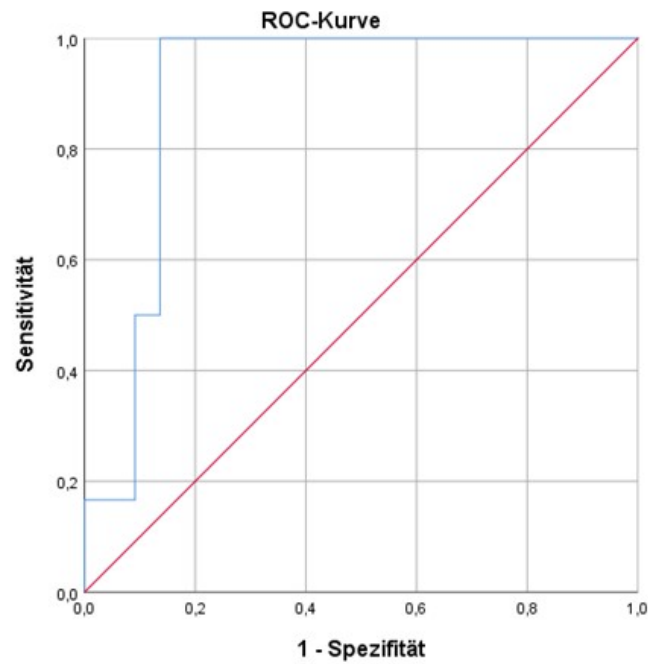
Variable(n) für Testergebnis: Transport_Volumen_pro_Zeit				
Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,758	,126	,057	,511	1,000

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Abbildung 7.16 Receiver Operating Characteristic-Kurve Volumentransport pro Zeit



#### Koordinaten der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Transport\_Nahr

Positiv, wenn kleiner oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,8249	,000	,000
-,4490	,167	,000
-,0299	,167	,045
,0502	,167	,091
,0906	,333	,091
,1523	,500	,091
,2320	,500	,136
,2605	,667	,136
,2926	,833	,136
,3328	1,000	,136
,3581	1,000	,182
,4004	1,000	,227
,4341	1,000	,273
,4929	1,000	,318
,5617	1,000	,364
,5754	1,000	,409
,6041	1,000	,455
,6420	1,000	,500
,6629	1,000	,545
,6775	1,000	,591
,6909	1,000	,636
,7023	1,000	,682
,7109	1,000	,727
,7197	1,000	,773
,7302	1,000	,818
,7740	1,000	,864
,8304	1,000	,909
1,4191	1,000	,955
2,9874	1,000	1,000

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Transport\_Nahrung\_pro\_Zeit

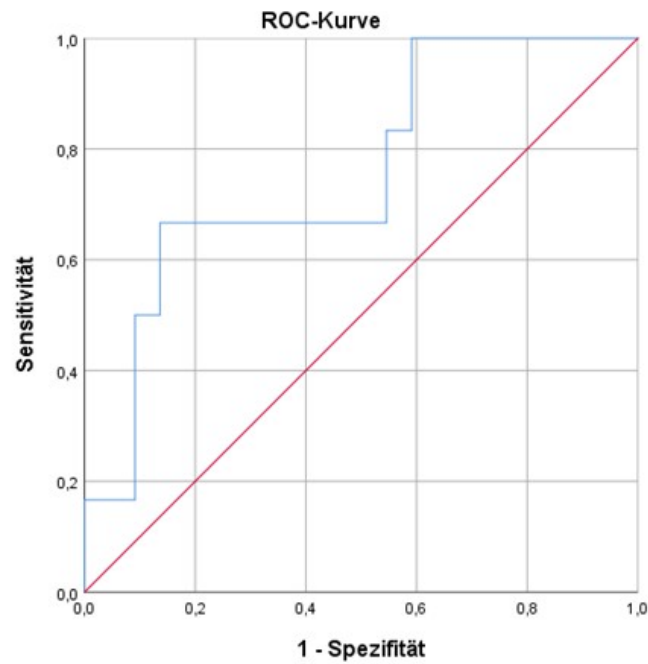
Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,902	,059	,003	,786	1,000

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Abbildung 7.17 Receiver Operating Characteristic-Kurve Nahrungstransport pro Zeit



#### Koordinaten der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: kcal pro min

Positiv, wenn kleiner oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,3299	,000	,000
-,2015	,167	,000
-,0266	,167	,045
,0606	,167	,091
,1213	,333	,091
,1443	,500	,091
,1607	,500	,136
,1970	,667	,136
,2247	,667	,182
,2301	,667	,227
,2554	,667	,273
,2809	,667	,318
,2844	,667	,364
,2879	,667	,409
,3024	,667	,455
,3199	,667	,500
,3627	,667	,545
,4169	,833	,545
,4544	,833	,591
,4991	1,000	,591
,5765	1,000	,636
,6424	1,000	,682
,6959	1,000	,727
,7944	1,000	,773
,9152	1,000	,818
,9944	1,000	,864
1,0162	1,000	,909
2,0022	1,000	,955
3,9812	1,000	1,000

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: kcal pro min

Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,758	,112	,057	,539	,977

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Abbildung 7.18 Receiver Operating Characteristic-Kurve Kalorientransport pro Zeit

#### **7.2.4 Ethikvotum klinische Studien**

Für die beschriebenen Studien liegt das Einverständnis der Ethikkommission der Universität Rostock vor (Identifizierungsnummer A-2013-0025).

### **7.3 Veröffentlichungen**

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

#### **7.3.1 Originalarbeit**

Robert Patejdl, Matthias Kästner, Stephan Kolbaske & Matthias Wittstock (2017)  
Clinical nutrition and gastrointestinal dysfunction in critically ill stroke patients,  
Neurological Research, 39:11, 959-964, DOI: [10.1080/01616412.2017.1367545](https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1367545)

#### **7.3.2 Poster und Abstract**

Matthias Kästner, Matthias Wittstock, Stephan Kolbaske und Robert Patejdl:  
Beurteilung der Magenfunktion mittels Refraktometer, Glukosemessung oder  
Bradford-Test

Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin ANIM, Wien, Februar 2017

## **7.4 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

## **7.5 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und dabei keine anderen als die von mir ausdrücklich bezeichneten Hilfsmittel benutzt habe.

Rostock,

Matthias Kästner

## 7.6 Danksagung

Privatdozent Dr. Matthias Wittstock für das Überlassen des Themas, die Betreuung auf Station und die fachliche Unterstützung.

Dr. Robert Patejdl für die ausführliche wissenschaftliche Betreuung und die anregenden Diskussionen.

Dr. Stephan Kolbaske für die große Hilfe bei der Patientenrekrutierung, bei der Überprüfung der radiologischen Befunde sowie bei klinischen Fragen.

Dr. Hannes Brehme, Dr. Jan Klinke, Kyrlo Kurtieiev, Inga Paschen, Nicole Rühle, Dr. Daniela Schirrmeister, Volker Steinhagen und Tabea Stolz für die Auskunft über die Studienpatienten und jegliche Unterstützung auf Station.

Das Team der Krankenpflege um Ricarda Böning für die Unterstützung und das geteilte Interesse an der Verbesserung der enteralen Ernährung.

Prof. Dr. Thomas Noak für die Möglichkeit, das Labor zu nutzen.

Kathrin Porath, Tina Sellmann und Silvia Haase für die Unterstützung bei Fragen im Labor.

Dr. Änne Glass für die Beantwortung von statistischen Fragen.

Kathrin Ohde für die Bereitstellung der Patientenakten.

Meinen Eltern, Großeltern und Schwiegereltern, meinen Freunden und ganz besonders meiner Frau, die mich alle wunderbar im Studium und während der Arbeit an der Dissertation unterstützt haben.

## 8 Thesen

1. Neurologische Intensivpatienten sind aufgrund von Beatmung oder Dysphagie häufig auf eine enterale oder parenterale Ernährung angewiesen. Eine enterale sollte einer parenteralen Ernährung vorgezogen werden.
2. Neurologische Intensivpatienten weisen eine hohe Rate an Unterernährung auf. Gründe für eine Unterbrechung der Ernährung sind häufig Komplikationen wie ein hohes Residualvolumen im Magen, Erbrechen, Reflux über die Magensonde, Übelkeit oder Obstipation.
3. Mindestens eine der vier letztgenannten Komplikationen tritt häufiger bei Vasopressorbedarf, Opioidgabe und erhöhtem Serumglucosewert auf.
4. Intensivpatienten mit Schlaganfall sind von diesen Komplikationen in geringerem Maße betroffen als andere neurologische Intensivpatienten.
5. Die serielle Konzentrationsbestimmung der Nahrung im Magen erlaubt eine detaillierte Erfassung des Nahrungstransports. Dies ist über eine Ernährungssonde möglich. Durch die Messung vor und nach Verdünnung des Mageninhaltes kann sowohl das gesamte Volumen im Magen als auch das Nahrungsvolumen im Magen berechnet werden. Wird die Messung zeitlich versetzt wiederholt, lassen sich der Volumentransport und der Nahrungstransport berechnen.
6. Die Refraktometrie erlaubt eine genaue Bestimmung der Nahrungskonzentration. Sie eignet sich besser als die spezifischeren Methoden zur Konzentrationsbestimmung wie die Glukosemessung mit einem Blutzuckermessgerät oder die Proteinbestimmung mit dem Bradford-Test. Die Messwerte der Refraktometrie werden weniger durch den Magensaft beeinflusst als die Vergleichsmethoden.
7. Durch die Bestimmung der Nahrungskonzentration im Mageninhalt kann zwischen verbliebener Nahrung und einer hohen Produktion der Verdauungssäfte unterschieden werden. Diese Unterscheidung kann ggf. zur Entscheidungsfindung beitragen, ob die enterale Ernährung bei hohem Residualvolumen im Magen unterbrochen werden muss.

8. Risikofaktoren für einen verzögerten Kalorientransport neurologischer Intensivpatienten sind Beatmung, Sufentanilgabe, erhöhter Blutzucker sowie rechtsseitiger Schlaganfall.
9. Es zeigten sich Hinweise, dass ein hoher NIHSS, ein hämorrhagischer Schlaganfall, ein infratentorieller Schlaganfall oder eine Polyneuropathie ebenfalls Risikofaktoren für einen verzögerten Kalorientransport darstellen können.
10. Ein durch Refraktometrie bestimmter verzögerter Nahrungstransport ist signifikant mit dem Auftreten von mindestens einer ernährungsassoziierten Komplikation wie Erbrechen, Reflux über die Magensonde, Übelkeit oder Bedarf eines Prokinetikums assoziiert.
11. Die serielle Refraktometrie kann somit das Potential bieten, die Ernährung situativ und individuell anzupassen. Mit einer durch serielle Refraktometrie kontrollierten Ernährung lassen sich möglicherweise Komplikationen der Ernährung vermeiden, ohne das Risiko einer Unterernährung zu erhöhen.