

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss der thorakalen Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale
Atonie nach laparoskopischen Sigmaresektionen

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Silke Pietsch

aus Görlitz

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Schwenk

2. Priv.- Doz. Dr. med. J. Ordemann

3. Priv.- Doz. Dr. med. G. Schumacher

Datum der Promotion: 03.09.2010

Meinen Eltern

und

meinem Bruder

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis:	6
Abkürzungen	6
1. Einleitung.....	8
2. Methodik.....	11
2.1 Hypothese der Studie und Zielkriterien	11
2.2. Fallzahlberechnung	12
2.3 Einschlusskriterien.....	12
2.4 Ausschlusskriterien	12
2.5 Studiendesign	13
2.6 Randomisierung und Stratifizierung.....	13
2.7 Studienablauf.....	15
2.7.1 Präoperatives Management	15
2.7.2 Laparoskopische Sigmaresektion	15
2.7.3 Perioperatives anästhesiologisches Management.....	16
2.7.4 Perioperative standardisierte Schmerztherapie	17
2.7.5 Kostaufbau und Prokinetika.....	19
2.8. Studienspezifische Datenerfassung	20
2.8.1 Intraoperativer Verlauf.....	20
2.8.2 Postoperativer Verlauf	20
2.9 Datenerfassung und statistische Analyse.....	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Patientendaten.....	24
3.2 Intraoperative Daten	25
3.3 Peristaltik, Flatus und Stuhlgang.....	25
3.4 Postoperative Übelkeit und Erbrechen.....	26
4. Diskussion	33

4.1 Die postoperative gastrointestinale Atonie	34
4.2 Die Physiologie der gastrointestinalen Motilität	35
4.3 Die Regulation der Darmmotilität und Pathogenese der postoperativen gastrointestinalen Atonie	37
4.4 Anatomische Grundlagen der Periduralanalgesie	43
4.5 Die thorakale Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika und Opioiden und deren Einfluss auf die postoperative Darmmotilität	44
4.6 Der Einfluss von systemischen Opioiden auf die postoperative Darmmotilität	48
4.7 Der Einfluss der konventionellen Operationstechnik bei abdominalchirurgischen Eingriffen auf die postoperative gastrointestinale Atondiedauer - experimentelle und klinische Studien	50
4.8 Der Einfluss der laparoskopischen Operationstechnik bei abdominalchirurgischen Eingriffen auf die postoperative gastrointestinale Atondiedauer - experimentelle und klinische Studien	51
4.9 Postoperative Übelkeit, Erbrechen und Kostaufbau	54
4.10 Der Einfluss einer Periduralanalgesie bei konventionellen abdominalchirurgischen Eingriffen auf die postoperative gastrointestinale Atonie- klinische Studien	57
4.11 Der Einfluss der laparoskopischen Operationstechnik in Kombination mit einer Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atonie	62
5. Zusammenfassung	64
6. Bibliographie	66
Danksagung	74
Eidesstattliche Erklärung	75
Lebenslauf	76

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Studiendesign	14
Abbildung 2: Visuelle Analogskala, Vor- und Rückseite zur Bestimmung der Schmerzstärke	22
Abbildung 3: kumulative Flüssigkeitsaufnahme vom 1.-5- postoperativen Tag	27
Abbildung 4: Visueller analoger Schmerzscore in Ruhe vom Operationstag bis zum 6. postoperativen Tag in mm	28
Abbildung 5: Visuell-analoger Schmerzscore beim Husten vom Operationstag bis zum 6. postoperativen Tag in mm	29
Abbildung 6: Kumulative Morphindosis der Patienten mit und ohne Periduralanalgesie	31
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Innervation des Gastrointestinaltraktes [41]....	38
Abbildung 8: Periduralraum {Benninghoff, 2004 #173}.....	44

Abkürzungen

ASA	American Society of Anesthesiologists
CEC	contractile electrical complex“
CEEA	zirkuläre End- zu End- Anastomose
CERA	continuous electrical response activity“
CI	Confidenz Intervall
CM	zirkuläre Muskulatur
COX	Cyclooxygenase
DERA	discrete electrical response activity
ECA	electrical control activity
ERA	electrical response activity

G	Gauge
INOS	induzierbare Nitric Oxide Synthase
LM	Längsmuskulatur
MMC	migrating motor complex
NO	Stickstoffmonoxid
HES 6%	Hydroxyethylstärke
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

1. Einleitung

In Deutschland werden jährlich zwischen 58.000 bis 80.000 kolorektale Resektionen durchgeführt [1, 2]. Ein Drittel davon nehmen Sigmaresektion ein, die mit mehr als 50%, die mit Abstand am häufigsten durchgeführten laparoskopischen Eingriffe darstellen [1, 3].

Die Rekonvaleszenz der Patienten nach kolorektalen Resektionen wird vom Ausmaß einer posttraumatischen Stressreaktion mit konsekutiver Organdysfunktion beeinflusst, die neben Schmerzen, Immobilisation und kardiopulmonalen Komplikationen auch mit einer gastrointestinalen Atonie einher gehen kann. Dieser prolongierte Genesungsprozess kann schließlich zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer führen, der mit weiteren volkswirtschaftlichen Kosten verbunden ist [4, 5].

Pathophysiologisch wird bei der prolongierten postoperativen gastrointestinalen Atonie von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen [6]. Eine beeinträchtigte Funktion des autonomen enterischen Nervensystems wird dabei als ein wichtiger Faktor angesehen. Das sympathische Nervensystem, welches durch das operative Trauma aktiviert wird, ist an hemmenden somatovisceralen Reflexen, deren afferenter Schenkel an der Haut entspringt und viscerovisceralen Reflexen, deren Afferenzen aus dem Intestinum stammen, beteiligt [7, 8]. Der Sympathikus bewirkt durch eine Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin im enterischen Nervensystem eine Motilitätsstörung. Daneben spielen ebenso lokale und systemische Entzündungsmediatoren, wie Stickstoffmonoxid, Prostaglandine und Cytokine, die durch das chirurgische Trauma freigesetzt werden, eine Rolle [9, 10]. Darüber hinaus haben endogene wie exogene Opiode durch ihre Wirkung an den μ -Rezeptoren eine erhebliche Auswirkung auf die gastrointestinale Motilität [11, 12].

Die postoperative gastrointestinale Atonie kann als eine temporäre Funktionsstörung aller Abschnitte des Verdauungstraktes bezeichnet werden und zeigt sich in einer funktionellen Störung der propulsiven Darmperistaltik [13]. Klinische Charakteristika sind Meteorismus, verminderte Darmgeräusche, sowie das Fehlen von Flatus und Stuhlgang. Zudem können Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Krämpfe vergesellschaftet sein [14]. Dies führt zu einer Verzögerung im Kostaufbau und einer oralen Medikamentenaufnahme sowie unter Umständen zu weiteren Schmerzen.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Bestrebungen erfolgt, die gastrointestinale Atonie nach kolorektalen Resektionen, die zunächst als unvermeidbare Reaktion galt, zu

verkürzen und operationsbedingte Stresskaskaden zu unterbrechen. Verschiedene medikamentöse Ansätze, wie z.B. mit Prokinetika zeigten hierin nicht die erwünschten Ergebnisse. Andererseits kann durch den perioperativen Einsatz einer thorakalen Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika eine Blockade der nozizeptiven afferenten und sympathischen efferenten thorakolumbalen Nerven erreicht werden, die infolge des chirurgischen Traumas eine Überaktivität aufweisen. Daraus resultiert neben der gewünschten Analgesie eine Verschiebung zugunsten des Parasympathikus, der die propulsive gastrointestinale Aktivität aufrechterhält [15].

In mehreren klinischen randomisierten Studien wurde eine frühzeitigere Erholung der Darmtätigkeit unter einer perioperativen kontinuierlichen Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika gegenüber einer intravenösen Patienten kontrollierten Analgesie mit Opioiden nach offenen kolorektalen Resektionen nachgewiesen [16-19]. Dieser Vorteil zugunsten der Periduralanalgesie wurde in einer Cochrane Metaanalyse von Jørgensen et al. 2002 untermauert [20]. Bei Patienten mit einer Lokalanästhetika- geführten Periduralanalgesie verkürzte sich die gastrointestinale Atoniedauer um etwa 45 Stunden im Vergleich zu Patienten nach einer systemischen oder auch periduralen Analgesie mit Opioiden.

Minimal- invasive kolorektale Resektionen zeigen im Vergleich zu konventionellen Operationen in der frühen postoperativen Phase eine schnellere funktionelle Rekonvaleszenz. Lacy et al. [21] und Schwenk et al. [14] konnten in prospektiv randomisierten Studien im Vergleich laparoskopischer kolorektaler Resektionen gegenüber konventionellen Verfahren zeigen, dass neben einem geringerem Schmerzempfinden der Patienten insbesondere eine signifikante Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer festzustellen ist. In einer Cochrane Metaanalyse von 25 randomisierten klinischen Studien von Schwenk et al. wurden diese kurzfristigen Vorteile der laparoskopischen kolorektalen Resektionen bestätigt [22].

1995 untersuchten Bardram et al. [23] in einer prospektiven Studie den kombinierten Effekt von laparoskopischer Kolonchirurgie, Periduralanalgesie sowie frühem postoperativen oralen Kostaufbau und frühzeitiger Mobilisation bei 8 älteren Hochrisikopatienten auf kurzfristige funktionelle Wirkungen, wie Schmerzen, Fatigue und postoperative gastrointestinale Atoniedauer. Durch diese Maßnahmen konnte das Zeitintervall vom Ende der OP bis zum ersten Stuhlgang auf 48 Stunden verkürzt werden.

Durch diese Ergebnisse ermutigt, wurde im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie an einer höheren Patientenzahl untersucht, ob durch den Einsatz einer perioperativen Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika eine Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer nach laparoskopischen Sigmaresektionen erreicht werden kann.

2. Methodik

Das Ziel der vorliegenden prospektiv randomisierten klinischen Studie war es zu überprüfen, ob eine perioperative thorakale Periduralanalgesie mit Ropivacain gegenüber einer alleinigen postoperativen patientenkontrollierten Analgesie mit Morphinsulfat zu einer Reduktion der postoperativen gastrointestinalen Atonie nach laparoskopischen Sigmaresektionen führt. Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt- Universität zur Berlin, geprüft und genehmigt.

2.1 Hypothese der Studie und Zielkriterien

Grundlage der statistischen Prüfung waren folgende Thesen:

Nullhypothese (H_0):

Die Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie ist in beiden Gruppen gleich.

Alternativhypothese $H(A)$:

Die Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie ist mit einer perioperativen thorakalen Periduralanalgesie verkürzt.

Hauptzielkriterium der Studie war die Bestimmung der postoperativen gastrointestinalen Atonie, gemessen als Zeitpunkt vom Ende der Operation bis zum ersten postoperativen Stuhlgang. Nebenzielkriterien waren der erste postoperative Flatus, die Intensität der postoperativen Übelkeit, das Auftreten von postoperativem Erbrechen und der Zeitpunkt bis zum vollständigen Kostaufbau ohne begleitende Infusionen. Weitere Nebenzielkriterien zur Beurteilung der Analgesiequalität waren der kumulative Morphinverbrauch (mg/kg/Kg) der patientenkontrollierten Analgesie bis zum 4. postoperativen Tag, das subjektive Schmerzempfinden, gemessen mittels visueller Analogskala sowie das Auftreten von Nebenwirkungen der thorakalen Periduralanalgesie.

2.2. Fallzahlberechnung

Zur Fallzahlberechnung wurde das Hauptzielkriterium, die Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie, gemessen anhand des Zeitintervalls vom Ende der Operation bis zum ersten Stuhlgang, herangezogen. Bei einer Dauer der postoperativen Darmatonie von 48 ± 12 Stunden in der Patientengruppe ohne Periduralanalgesie könnte mit einer Fallzahl von 10 Patienten pro Patientengruppe ein klinisch relevanter Unterschied von 12 Stunden zur Patientengruppe mit perioperativer Periduralanalgesie nachgewiesen werden. Diese Fallzahl von 20 Patienten wurde berechnet unter den Annahmen: Normalverteilung numerischer Daten, $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,2$ sowie zweiseitiger Test.

2.3 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich aufgrund einer chronisch rezidivierenden Sigmadivertikulitis oder eines histologisch gesicherten primären Adenokarzinoms des Colon sigmoideum einer elektiven laparoskopischen Sigmaresektion unterziehen mussten. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit einem Risikoprofil der Klassen I-III der American Society of Anesthesiologists (ASA) [24] einbezogen. Nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und schriftlichem Einverständnis wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen.

2.4 Ausschlusskriterien

Patienten mit manifestem Dickdarmileus, intraabdominellen Abszess, Sepsis, einer Tumordinfiltration in die benachbarten Organe, einer computertomographisch nachgewiesenen Tumorgröße größer acht cm, sowie einer Adipositas mit einem Body-Mass-Index von mehr als 32 kg/m^2 oder einer ASA-Klassifikation IV-V wurden aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren galten nicht korrigierbare Koagulopathien, eine Thrombozytopenie $< 60.000 \text{ Gpt/l}$, eine Thrombinzeit $> 16 \text{ s}$ und eine partielle Thromboplastinzeit $> 45 \text{ s}$ als absolutes Ausschlusskriterium. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, chronischem Schmerzmittel- oder Alkoholabusus wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen.

2.5 Studiendesign

Jeder Patient, der mit einer chronisch rezidivierenden Sigmadivertikulitis oder einem Sigmakarzinom zur elektiven Sigmaresektion in die Allgemeinchirurgie der Charité Campus Mitte aufgenommen wurde und für einen laparoskopischen Zugangsweg geeignet erschien, wurde vom Studienkoordinator hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach Aufklärung der Patienten und deren schriftlichen Einverständnis zur Studienteilnahme wurden sie vorläufig in die Studie aufgenommen.

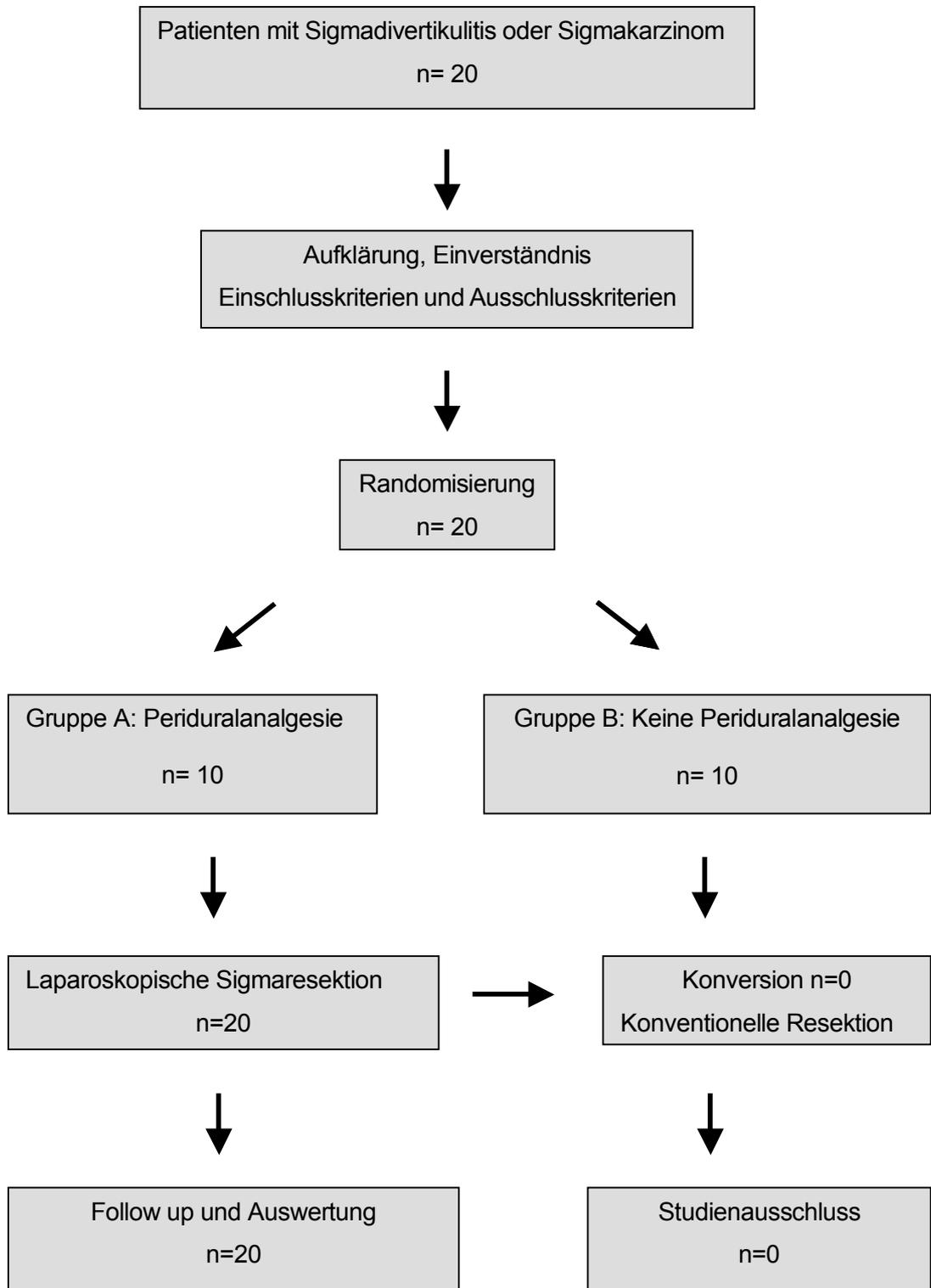
Präoperativ erfolgte eine Randomisierung der Patienten in die beiden Studienarme A= Periduralanalgesie, Gruppe B= keine Periduralanalgesie. Erschien die laparoskopische Resektionstechnik für nicht durchführbar, erfolgte eine konventionelle Resektion. Der Patient wurde automatisch aus der Studie ausgeschlossen. Für jeden Patienten, der konventionell operiert werden musste, wurde ein weiterer Patient in die Studie aufgenommen bis die geplante Fallzahl erreicht wurde. (Abbildung 1)

2.6 Randomisierung und Stratifizierung

Als klinisch relevante Stratifizierungsmerkmale wurden das Alter (<50, 50-65 und >65 Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich), der Body- Mass- Index schlank ($\text{♀} < 23,5 \text{ kg/m}^2$ und $\text{♂} < 24,5 \text{ kg/m}^2$) oder übergewichtig ($\text{♀} 23,5 - 32,0 \text{ kg/m}^2$ und $\text{♂} 24,5- 32,0 \text{ kg/m}^2$) festgelegt.

Um bei dem kleinen Stichprobenumfang von 20 Personen eine Ausgewogenheit in den Behandlungsräumen zu erreichen, wenn innerhalb jedes Stratifizierungsschemas unabhängig randomisiert wird, wurde die Minimierungsmethode als eine stratifizierende Methode für die adaptive Randomisierung gewählt. Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung eines Patienten zu einem der beiden Therapiearme im Sinne der Minimierung eines Ungleichgewichtes in Bezug auf die Therapiegruppen geändert. Die Auswertung der Daten erfolgte schließlich als Per- Protokoll- Analyse.

Abbildung 1: Studiendesign



2.7 Studienablauf

2.7.1 Präoperatives Management

Jeder Patient wurde präoperativ ausführlich über den Studienablauf und die laparoskopische Sigmaresektion durch einen, die Studie betreuenden Arzt aufgeklärt.

Alle Patienten wurden in den Gebrauch einer patientenkontrollierten Analgesiepumpe mit Morphin unterwiesen und über die Handhabung mit der visuellen Analogskala (VAS) aufgeklärt. In Bezug auf das Schmerzempfinden wurde der Patient über einen vorhergehenden Narkotika- oder Schmerzmittelabusus, chronische Schmerzsyndrome oder Steroidabusus befragt.

Patienten, die in die Gruppe mit Periduralanalgesie randomisiert worden waren, wurden gesondert durch die zuständigen Anästhesisten zur Anlage eines Periduralkatheters und seiner perioperativen Anwendung aufgeklärt.

Die präoperative Darmvorbereitung erfolgte bei allen Patienten durch eine orthograde Darmspülung mit Klean- Prep® (Polyethylenglykollösung, 3Liter).

2.7.2 Laparoskopische Sigmaresektion

Bei allen Patienten wurde eine laparoskopische Sigmaresektion in standardisierter Fünf- Trokar- Technik vorgenommen. Hierzu wurden die Patienten in Steinschnittlage positioniert. Die laparoskopische Operationstechnik wurde bereits im Detail von Milsom und Böhm beschrieben. Bei Narkoseeinleitung erfolgte bei allen Patienten eine Antibiotikaphylaxe mit Cefotiam 2 g i. v. (Spizef®) und Metronidazol 500 mg i. v. (Clont®).

Über eine infraumbilikale Hautinzision wurde mit Hilfe einer Veressnadel ein Pneumoperitoneum aufgebaut. Über den gleichen Zugang wurde mittels Visiport eine Kamera eingeführt. In der diagnostischen Laparoskopie wurde die Operabilität beurteilt. Erwies sich hierbei ein Patient als nicht laparoskopisch operabel, erfolgte die Konversion zur konventionellen Technik, und der Patient wurde gemäß des Studienprotokolls ausgeschlossen.

Nach Einführung von vier weiteren Trokaren im Unter- und Mittelbauch, erfolgte die Mobilisation des Colon sigmoideum sowie die Darstellung der gonadalen Gefäße, der Arteria mesenterica inferior und des Ureters. Nachfolgend wurden die Arteria und Vena mesenterica inferior, unter Schonung des Ureters, mit einem Klammernahtgerät abgesetzt. Nach Festlegung der proximalen und distalen Resektionslinie wurde das

Mesokolon mit Elektrokoagulation und Clips abgetrennt und der Darm mit einem linearen Klammernahtgerät abgesetzt. Anschließend erfolgte die Mobilisation des Colon descendens, um eine spannungsfreie Anastomose zu ermöglichen. Das Präparat wurde mittels Bergebeutel vorsichtig durch eine erweiterte Trokarinzision im linken Unterbauch entfernt.

Als nächstes wurde das proximale Colon vor die Bauchdecke verlagert und die Andruckplatte eines zirkulären Staplers (CEEA 31) mittels Tabaksbeutelnaht fixiert. Nachdem der proximale Anastomosenanteil nach intraperitoneal rückverlagert und die Minilaparotomie verschlossen wurde, erfolgte die Wiederherstellung des Pneumoperitoneums.

Der zirkuläre Stapler wurde von transanal eingeführt bis er unter Sicht mittels eines ausfahrbaren Dorns den Rektumstumpf perforierte und die Andruckplatte mit dem CEEA-Gerät konnectierte. Die Klammernahtanastomose wurde in Double- Stapling- Technik mit einem CEEA- Gerät angelegt. Nach dessen Entfernung wurden die Klammernahtringe auf Vollständigkeit überprüft und die Anastomose auf Luftdichtigkeit getestet. Nach Entfernung der Trokarhülsen erfolgte die Einlage einer Robinsondrainage (24 Charriere). Die Trokarinzisionen wurden durch Intrakutannähte verschlossen und steril verbunden.

Alle Patienten wurden zur weiteren Überwachung auf die chirurgische Intensivstation verlegt.

2.7.3 Perioperatives anästhesiologisches Management

Das anästhesiologische Management wurde während des gesamten Studienablaufes durch das gleiche Team von Anästhesisten durchgeführt. Die dabei vorgenommenen Narkosetechniken entsprachen den Standardverfahren der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Mitte. Alle Patienten wurden umfassend über das Narkoseverfahren informiert. Dazu zählte auch die sorgfältige Aufklärung der Patienten in der Gruppe mit Periduralkatheter über dessen Anlage und Gebrauch.

Als Prämedikation wurden die Benzodiazepine Flunitrazepam (Rohypnol®) bzw. Midazolam (Dormicum®) p.o. verabreicht.

Patienten in der Gruppe mit Periduralkatheter wurde vor Beginn der Narkose ein thorakaler Periduralkatheter in Höhe Th 9 bis Th 12 gelegt. Die Punktion erfolgte mit einer

Tuohy- Nadel 17 G oder 18 G in Widerstandsverlust- Technik. Mit einer Testdosis von 3 ml 0,5%igen Bupivacain (Carbostesin[®]) wurde die Punktion des Subarachnoidalraumes ausgeschlossen. Nachfolgend wurde ein Kunststoffkatheter 18 G (Portex, London, UK) vorsichtig 2 bis 4 cm in den Periduralraum vorgeschoben und abschließend auf der Haut fixiert.

Nach Narkoseeinleitung wurde bei stabilen Herz- Kreislaufverhältnissen die kontinuierliche Periduralanalgesie mit 0,2%igem Ropivacain (Naropin[®]) 6- 12ml/Stunde durchgeführt.

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Operation einen zentralvenösen Katheter, einen arteriellen Zugang zur invasiven Blutdruckmessung, eine Magensonde sowie einen Blasenkatheeter mit Temperatursonde.

Für die Anästhesieeinleitung wurden Thiopental, Fentanyl sowie Isofluran verwendet. Die Muskelrelaxation erfolgte mit Cis- Atracurium. Die Narkose wurde mit Isofluran, intermittierenden Gaben von Fentanyl sowie Cis- Atracurium aufrechterhalten. Es wurde kein Lachgas verwendet. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Sauerstoff- Luft- Gemisch mit einer FiO₂ von 50 % und einem PEEP von 5. Das Atemminutenvolumen wurde so angepasst, dass eine durch die Resorption von CO₂ aus dem Pneumoperitoneum entstehende Hyperkapnie ausgeglichen wurde.

Nach Beendigung der Operation wurde eine Extubation und Entfernung der Magensonde angestrebt.

2.7.4 Perioperative standardisierte Schmerztherapie

2.7.4.1 Thorakale Periduralanalgesie

Die intraoperativ begonnene Periduralanalgesie mit Ropivacain 0,2% wurde über insgesamt 48 Stunden als kontinuierliche Gabe fortgesetzt. Die Dosierung lag bei 6- 12 ml/h. In dieser Zeit erfolgte eine intensive, beständige Überwachung der Patienten durch den anästhesiologischen Schmerzdienst der Klinik. Bei jeder klinischen Untersuchung wurde der Patient auf Sensibilitätsstörungen oder eine Harnblasenentleerungsstörung hin überprüft. Eine motorische Blockade wurde anhand der Bromage-Skala [24] beurteilt (Tabelle 1). Bei Angaben von Schmerzen oder Sensibilitätsstörungen wurde die kontinuierliche Rate des Ropivacains angepasst. Bei allen Patienten wurde nach 48 Stunden der Periduralkatheter entfernt.

Tabelle 1: Bromage- Skala [24]

Keine Blockade	Normale Beugung in Knie- und Fußgelenk möglich
Partielle Blockade	Knie können gerade noch bewegt werden, während die Füße noch vollständig beweglich sind
Nahezu vollständige Blockade	Knie können nicht mehr gebeugt werden, Bewegung der Füße noch möglich
Komplette Blockade	Beine und Füße können nicht mehr bewegt werden

2.7.4.2 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Alle Patienten beider Studiengruppen erhielten bis zum Morgen des 4. postoperativen Tages eine intravenöse patientenkontrollierte Analgesie mit Morphinsulfat (MSI Mundipharma®). Dafür wurden die in der Klinik für Viszeralchirurgie der Charité, Campus Mitte üblichen PCA- Pacom- Injektomate® von Fresenius verwendet. Am Vortag der Operation wurde jeder Patient in die Handhabung des Gerätes unterwiesen.

Bei diesem PCA- Injektomat handelt es sich um eine elektronisch gesteuerte Spritzenpumpe. Bei einem behandlungsbedürftigen Schmerz, kann der Patient durch einmaligen Knopfdruck das System aktivieren und einen vordefinierten Opiat- Bolus anfordern. Mit der Bolusgabe wird durch eine in der Pumpe enthaltene Uhr ein Sperrintervall von 10 Minuten in Gang gesetzt, in dem trotz wiederholter Schmerzmittelanforderungen keine weitere Injektion erfolgt. Diese einprogrammierte Refraktärzeit soll das Einsetzen des Wirkungsmaximums eines Bolus vor Abruf des nächsten sicherstellen und eine Überdosierung vermeiden [25]. Für die PCA- Pumpe wurden Perfusorspritzen verwendet, die mit 30 mg Morphinsulfat auf 50 ml 0,9%iger Natriumchlorid- Lösung aufgezogen wurden. Die Bolusdosis wurde mit 0,02 mg Morphinsulfat pro kg Körpergewicht festgelegt. Als weitere Sicherung gegen eine Überdosierung wurde die Pumpe mit den 2-, 8- und 24-Stunden Maximaldosen pro kg Körpergewicht programmiert. Eine kontinuierliche Basalrate erfolgte nicht. Die kumulative Morphingesamtdosis und die Anzahl der Bolus- Nachfragen (frustrane und tatsächlich erfolgte Applikation) wurden zur Beurteilung der postoperativen Schmerzen ausgewertet.

Tabelle 2: DosisEinstellung der PCA- Pumpe

Gewicht (kg)	50	60	70	80	90	100
Bolus (mg) 0,02 mg /kg	1,00	1,20	1,40	1,60	1,80	2,00
Sperrintervall (min)	10	10	10	10	10	10
Gesamtdosis (mg/h)	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
2-Stunden-Sperrlimit (mg)	12,00	14,00	16,00	19,00	21,00	23,00
8- Stunden-Sperrlimit (mg)	40,00	48,00	56,00	64,00	72,00	80,00
24- Stunden-Sperrlimit (mg)	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00

2.7.4.3 Orale Schmerzmedikation

Alle Patienten beider Gruppen erhielten ab dem 1. postoperativen Tag bis zu der Entlassung 3 mal 500 mg Metamizol (entspricht 20 Novalgin[®] Tropfen) per os als peripheres Analgetikum. Bei nicht ausreichender Analgesie oder Metamizolunverträglichkeit wurde Ibuprofen in der Dosierung von 3 mal 400 mg verwendet.

2.7.5 Kostaufbau und Prokinetika

Bei allen Patienten wurde die sofortige Entfernung der Magensonde nach der Operation angestrebt. War dies nicht der Fall erfolgte dies spätestens am Morgen des 1. postoperativen Tages, an welchem auch der Kostaufbau mit Tee und Suppe begann. Des Weiteren erfolgte eine parenterale hypokalorische Flüssigkeitssubstitution (Sterofundin[®] BG-5, 20 ml/kg KG/24 Stunden). Am 2. postoperativen Tag wurde allen Patienten pürierte Kost angeboten. Eine parenterale Flüssigkeitssubstitution erfolgte nicht mehr, sofern die Trinkmenge der Patienten ausreichte. Vom 3. postoperativen Tag an bis zur Entlassung erhielten die Patienten eine Krankenhaus übliche strenge Grunddiät (Tabelle 3: Kostaufbau). Bei Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen) wurde der Kostaufbau entsprechend angepasst.

Alle Patienten erhielten ab dem 1. postoperativen Tag bis zur Entlassung das Prokinetikum Cisaprid per os (Propulsin[®] 2 mal 20 mg). Es handelt sich hierbei um einen

Serotoninagonisten, der zu einer vermehrten Freisetzung von Acetylcholin aus den myenterischen Plexus führt und dadurch motilitätssteigernd in Magen und oberen Dünndarm wirkt. Inzwischen wurde das Medikament wegen Herzrhythmusstörungen (Verlängerung des QT- Intervall, Kammerflimmern) im Jahre 2000 vom Markt genommen .

Tabelle 3: Stufen des Kostaufbaues

Stufe 0	parenterale, hypokalorische Flüssigkeitstherapie
Stufe 1	Tee/ Wasser und parenterale, hypokalorische Flüssigkeitstherapie
Stufe 2	Tee/ Suppe und parenterale, hypokalorische Flüssigkeitstherapie
Stufe 3	pürierte Kost ohne parenteraler Flüssigkeitstherapie
Stufe 4	strenge Grunddiät

2.8. Studienspezifische Datenerfassung

2.8.1 Intraoperativer Verlauf

Während der Operation wurden folgende Daten erhoben:

Anästhesie- und Operationsdauer, intraoperative Zusatzbefunde (Perforation, Peritonitis) sowie der intraoperative Fentanylverbrauch.

2.8.2 Postoperativer Verlauf

Alle Patienten wurden zu festgelegten Zeiten klinisch untersucht: am Operationstag um 22.00, am 1. bis 5. postoperativen Tag um 8.00, 14.00, und 20.00 Uhr. Die Befunde wurden im Studienbuch des Patienten dokumentiert.

2.8.2.1 Erfassung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer (Flatus, Peristaltik, Stuhlgang)

Die Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie wurde als Zeitintervall zwischen Ende der Operation und dem Zeitpunkt des ersten Stuhlganges definiert. Zu den festgelegten Zeiten wurde bei allen Patienten Windabgang und Stuhlgang erfasst. Die Darmperistaltik wurde mittels abdomineller Auskultation überprüft und entweder als vorhanden (deutliche Darmgeräusche) oder fehlend beschrieben.

2.8.2.2 Erfassung des Kostaufbaus

Drei mal täglich wurde der aktuelle Stand des Kostaufbaus erfragt und mit dem standardisierten Stufenschema (siehe Tabelle 3) abgeglichen. Weiterhin wurde die vom Patienten oral aufgenommene Flüssigkeit als indirekter Parameter der Kostverträglichkeit protokolliert.

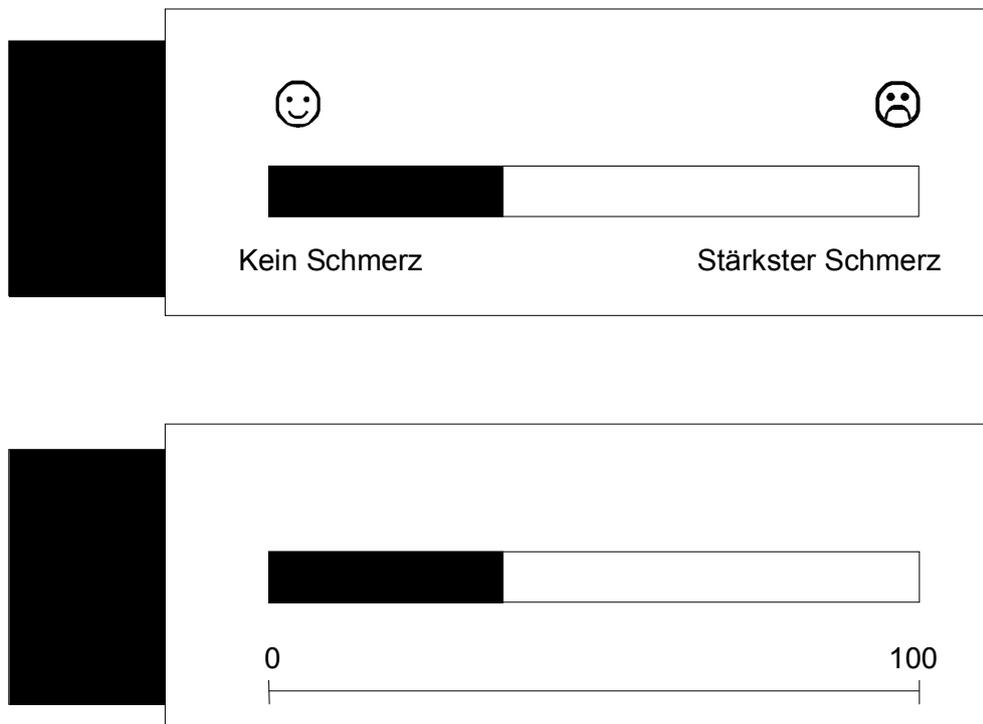
Die Kostverträglichkeit selbst wurde mit Gut = 0, Übelkeit = 1, Erbrechen = 2 bewertet. Das subjektive Ausmaß der Übelkeit wurde folgendermaßen festgelegt: Keine = 1, Geringe = 2, Mäßige = 3 (Notwendigkeit von Antiemetika), Starke = 4 (Erbrechen).

2.8.2.3 Erfassung des postoperativen Schmerzes

Alle Patienten wurden präoperativ in die Handhabung einer visuellen Analogskala (VAS) (Abbildung 2) zur Bestimmung des subjektiven Schmerzempfindens eingewiesen. Dieses manuell zu verstellende 10 cm lange Schieberlineal, konnte zwischen den Endpunkten kein Schmerz und stärkster Schmerz eingestellt werden. Über ein eingezeichnetes Lineal konnte der Untersucher auf der ihm zugewandten Seite den entsprechenden Wert zwischen 0 und 100 ablesen. Das subjektive Schmerzempfinden wurde präoperativ, am Operationstag um 22:00 Uhr, am 1. bis 3. postoperativen Tag um 06:00, 14:00 und 22:00 Uhr sowie vom 4. bis 6. postoperativen Tag um 08:00 und 20:00 Uhr bestimmt.

Der Analgetikabedarf jedes Patienten wurde zum einen über die Morphingeesamtosis aus der Analyse der PCA- Pumpe und zum anderen über die Dokumentation zusätzlicher Analgetika erfasst.

Abbildung 2: Visuelle Analogskala, Vor- und Rückseite zur Bestimmung der Schmerzstärke



2.9 Datenerfassung und statistische Analyse

Alle relevanten klinischen Befunde, Messergebnisse und Begleiterscheinungen wurden gemäß dem Prüfplan zunächst im standardisierten Studienbuch jedes Patienten eingetragen. Die Datenerfassung erfolgte in einer relationalen dBase- kompatiblen Datenbank (Paradox[®] für DOS 3.5) auf einem IBM- kompatiblen Personalcomputer in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité, Campus Mitte.

Die in dem Mikroprozessor des PCA- Injektomates gespeicherten Daten wurden über spezielle Schnittstellen auf den Personalcomputer übertragen.

Die Parameter wurden mit dem Shapiro – Wilks- Test auf Normalverteilung überprüft. Alle fortlaufenden Daten wurden als Medianwert aufgezeichnet (95% Konfidenzintervall des Median) und wurden zwischen den Gruppen mittels zweiseitigem Mann- Whitney- U- Test verglichen. Kategorielle Daten wurden mit dem exakten zweiseitigen Test nach Fischer analysiert.

Signifikanz lag vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich dem Signifikanzniveau war. Ein p- Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit NCSS 2007 (Hintze, J (2006). NCSS, PASS, and GESS. NCSS, Kaysville, Utah, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Vom 1. Dezember 1996 bis 11. November 1997 wurden 20 Patienten, die sich einer laparoskopischen Sigmaresektion unterziehen mussten, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die kontrollierte Studie der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Charité Mitte, aufgenommen. 10 Patienten wurden nach Randomisierung der Gruppe mit Periduralanalgesie (PDA) und weitere 10 Patienten der Gruppe ohne Periduralanalgesie zugeordnet. Die beiden Gruppen wiesen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI), ASA-Klassifikation und Operationsindikation keine Unterschiede auf. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Überblick aller allgemeinen Patientendaten

	Gruppe A + PDA (n=10)	Gruppe B - PDA (n=10)	p-Wert
Alter (Jahre)	59 (56-72) [#]	64 (47-81) [#]	0,97 ¹
Geschlecht			0,63 ²
Weiblich	6	8	
Männlich	4	2	
BMI (kg/m ²) ⁴	24,8 (21,8-27,1) #	26,9 (21,0-28,4) #	0,34 ¹
ASA- Klassifikation ⁵			0,49 ³
I	3	1	
II	6	7	
III	1	2	
OP-Indikation			0,99 ²
Sigmadivertikulitis	3	4	
Sigmakarzinom	7	6	

[#]Median mit 95% CI, ¹ Mann-Whitney U Test, ² Fisher's exakter Test, ³ Chi-Quadrat-Test

⁴ Body-Mass-Index = Quotient aus Körpergewicht in kg und Körpergröße in m²

⁵American Society of Anesthesiologists

3.2 Intraoperative Daten

Die Operationsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar. Der intraoperative Fentanylverbrauch war im Median in der Gruppe A mit Periduralanalgesie signifikant geringer ($p= 0,003$) als in der Gruppe B ohne Periduralanalgesie (Tabelle 5). Es gab weder intra- noch postoperative Komplikationen.

Tabelle 5: Intraoperative Daten

	Gruppe A + PDA (n=10)	Gruppe B - PDA (n=10)	p-Wert
Operationszeit (min)	193 (130-230) [#]	205 (180-260) [#]	0,34 ¹
Intraoperativer Fentanylverbrauch (μg)	0,225 (0,1- 0,4) [#]	0,575 (0,35- 0,65) [#]	0,003 ¹

[#]Median mit 95% CI

¹Mann-Whitney U Test

3.3 Peristaltik, Flatus und Stuhlgang

Beide Patientengruppen zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der ersten auskultierten Peristaltik (Tabelle 6), die in der Gruppe A mit Periduralanalgesie zuerst im Median nach 21,5 Stunden (Range: 17-26 Stunden) und in der Gruppe B nach 22,5 Stunden (Range: 18-24 Stunden) auftrat ($p= 0,88$).

Der erste Flatus trat in der Gruppe mit Periduralanalgesie im Median nach 30,0 Stunden (Range: 18-41 Stunden) und damit signifikant früher als in der Gruppe ohne Periduralanalgesie mit 46,5 Stunden (Range: 29-80 Stunden) auf ($p=0,04$).

Bei der Messung des Hauptzielkriteriums, dem Zeitintervall vom Ende der Operation bis zum ersten Stuhlgang, ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe A mit Periduralanalgesie trat der erste Stuhlgang im Median nach 53,5 Stunden (Range: 32-127 Stunden) auf, in der Gruppe B ohne Periduralanalgesie nach 77,0 Stunden (Range: 31- 99 Stunden) ($p=0,85$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Postoperatives Intervall bis zur ersten Peristaltik, erstem Flatus und Stuhlgang

Intervall in h postoperativ	Gruppe A + PDA (n=10)	Gruppe B - PDA (n=10)	p-Wert
1. Peristaltik	21,5 (17-26) #	22,5 (18-24) #	0,88 ¹
1. Flatus	30,0 (18-41) #	46,5 (29-80) #	0,04 ¹
1. Stuhlgang	53,5 (32-127) #	77,0 (31-99) #	0,85 ¹

#Median mit 95% CI

¹ Mann-Whitney U Test

3.4 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Die verbale Einschätzung der Übelkeit bis zum 5. postoperativen Tag zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Bei insgesamt 4 Patienten in der Gruppe mit Periduralanalgesie und bei 5 Patienten der Gruppe ohne Periduralanalgesie wurde ein Erbrechen beobachtet. Die Reinsertion einer Magensonde war jedoch in keinem Fall erforderlich (Tabelle 6).

Tabelle 7: Übelkeit und Erbrechen

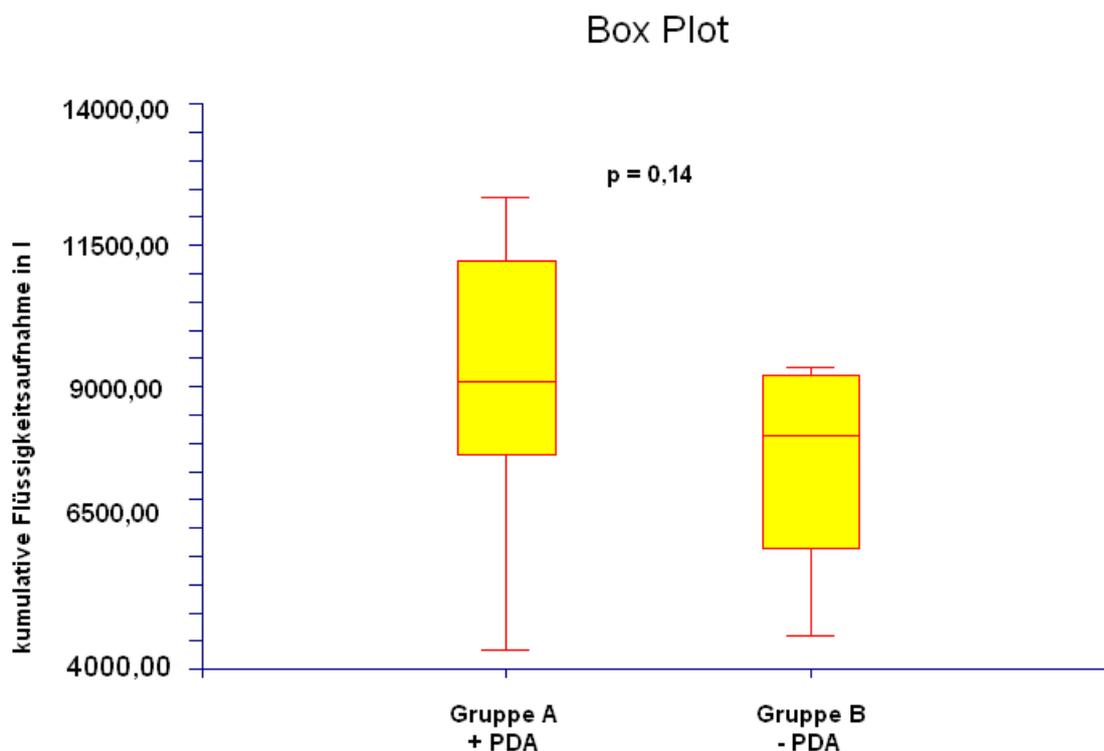
	Gruppe A + PDA (n=10)		Gruppe B - PDA (n=10)	
	Anzahl der Patienten mit Übelkeit	Anzahl der Patienten mit Erbrechen	Anzahl der Patienten mit Übelkeit	Anzahl der Patienten mit Erbrechen
OP- Tag	2	2	2	2
1. Tag	4	1	3	3
2. Tag	3	2	3	0
3. Tag	2	2	1	0
4. Tag	1	0	1	0
5. Tag	1	0	1	1

3.5 Kostaufbau

Ein Kostaufbau mit pürierter Kost wurde bei allen Patienten innerhalb von 3 Tagen erreicht. Zum Zeitpunkt 12.00 Uhr am 3. postoperativen Tag waren dies 8 Patienten in der Gruppe A mit Periduralanalgesie und 9 Patienten in der Gruppe B ohne Periduralanalgesie. Bei einer Patientin aus der Kontrollgruppe musste infolge von Übelkeit und Erbrechen die Grunddiät auf Tee und Suppe vom 4. bis zum 5. postoperativen Tag zurückgestuft werden.

Hinsichtlich der aufgenommenen Flüssigkeit ergeben sich vom 1.-5. postoperativen Tag zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die kumulative Flüssigkeitsaufnahme, gemessen in Litern (l), lag in der Gruppe mit Periduralanalgesie bei 9,13 l (Range: 7,5-11,3 l) und in der Gruppe ohne Periduralanalgesie bei 8,15 l (Range: 5,65- 9,20 l) (Abbildung 3).

Abbildung 3: kumulative Flüssigkeitsaufnahme vom 1.-5- postoperativen Tag



3.6 Schmerzen

Präoperativ waren alle bis auf einen Patienten in der Gruppe mit Periduralanalgesie, der in Ruhe einen Score von 30 und beim Husten von 32 auf der Visuellen Analogscala angab, schmerzfrei.

Der Visuelle analoge Schmerzscore war vom OP- Tag bis zum 2. postoperativen Tag 14.00 Uhr, dass heißt während der Periduralanalgesie zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verändert (Tabelle 7 und Abbildung 4).

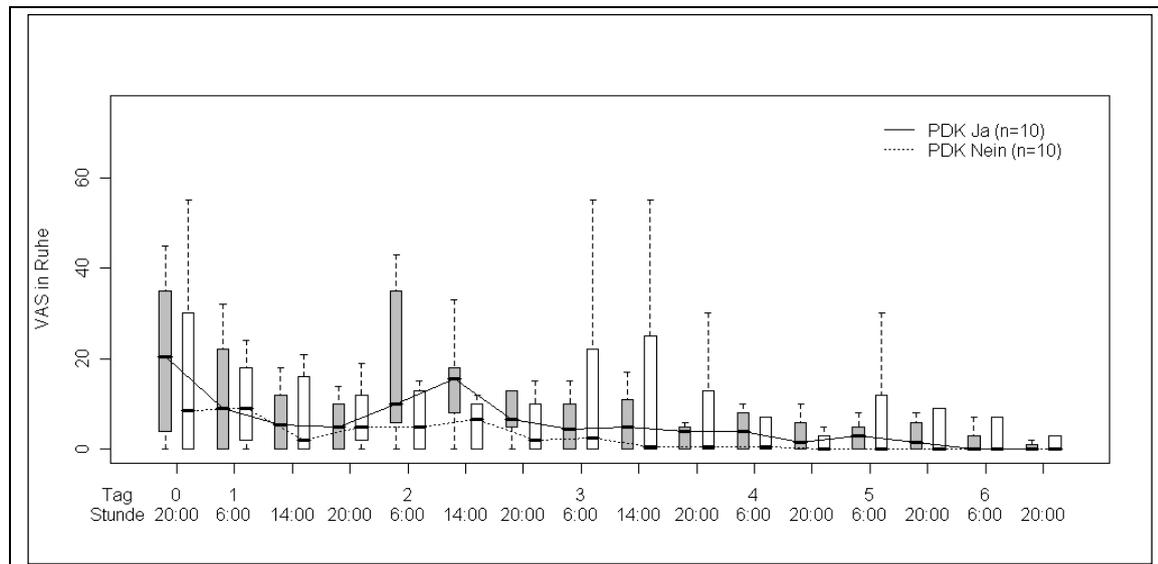
Tabelle 8: Visuell-analoger Schmerzscore in Ruhe

VAS in Ruhe in mm	Gruppe A + PDA (n=10)	Gruppe B - PDA (n=10)	p-Wert
Operationsende bis 2. postop. Tag 14.00 Uhr	10 (0-15) [#]	5 (0-14) [#]	0,42 ¹
2. postop. Tag 14.00 Uhr bis 6. postop. Tag 20.00 Uhr	3,5 (0-9) [#]	0 (0-26,5) [#]	0,66 ¹

[#]Median mit 95% CI

¹ Mann-Whitney U Test

Abbildung 4: Visueller analoger Schmerzscore in Ruhe vom Operationstag bis zum 6. postoperativen Tag in mm



Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde ein höherer Visueller Analogscore beim Hustenstoß als in Ruhe gemessen. Für jene Patienten, die eine Periduralanalgesie bis zum 2. postoperativen Tag 14.00 Uhr erhielten, zeigten sich keine signifikant geringeren Schmerzscores (34mm (Range: 30-48mm)) im Vergleich zu den Patienten ohne Periduralanalgesie (30,5mm (Range: 25-43mm)). Vom 2. bis zum 6. postoperativen Tag waren die Ergebnisse ebenso vergleichbar (Tabelle 8 und Abbildung 5).

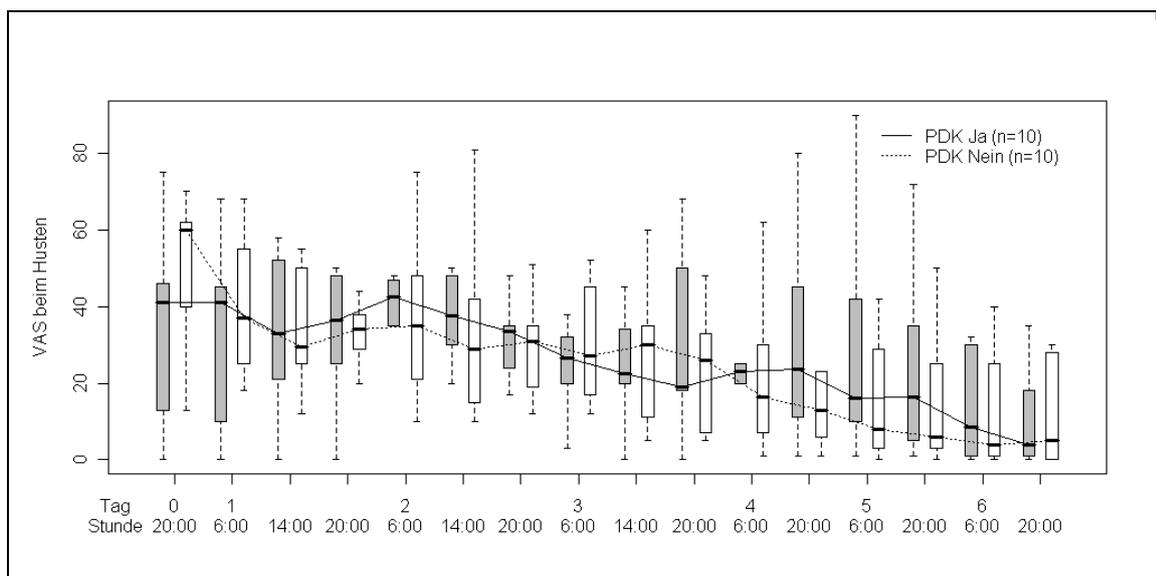
Tabelle 9: Visueller analoger Schmerzscore beim Husten

VAS beim Husten in mm	Gruppe 1 +TEA (n=10)	Gruppe 2 -TEA (n=10)	p-Wert
Operationsende bis 2. postop. Tag 14.00 Uhr	34 (30- 48) #	30,5 (25- 43) #	0,31 ¹
2. postop. Tag 14.00 Uhr bis 6. postop. Tag 20.00 Uhr	18,75 (9- 40) #	15,75 (5- 40) #	0,60 ¹

#Median mit 95% CI

¹ Mann-Whitney U Test

Abbildung 5: Visuell-analoger Schmerzscore beim Husten vom Operationstag bis zum 6. postoperativen Tag in mm



3.7 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Ein weiteres Kriterium in der Beurteilung der Analgesiequalität der beiden Patientengruppen war die kumulative PCA- Morphindosis (in mg/kg/KG). Hierbei wurde vom Operationsende bis zum Zeitpunkt der jeweiligen klinischen Untersuchung (6.00, 14.00 und 20.00 Uhr vom 1.-4. postoperativer Tag) der Morphinbedarf erfasst (Abbildung 6). Am Operationstag verbrauchten die Patienten in der Gruppe mit Periduralanalgesie im Median bei 10 (Range: 3,6-23,81) mg/kg/KG, der Morphinbedarf in der Gruppe ohne Periduralanalgesie lag bei 19,81 (Range: 13,51-28,22) mg/kg/KG. Eine signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei nicht ($p=0,06$).

Während der Dauer der Periduralanalgesie vom 1. bis 2. postoperativen Tag 14.00 Uhr verbrauchten die Patienten mit Periduralanalgesie mit 12,37 (Range: 3,61-20,11) mg/kg/KG im Median weniger Morphin als in der Gruppe ohne Periduralanalgesie mit 20,17 (Range: 5,19- 46,55) mg/kg/KG. Auch in diesem Untersuchungszeitraum zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,21$).

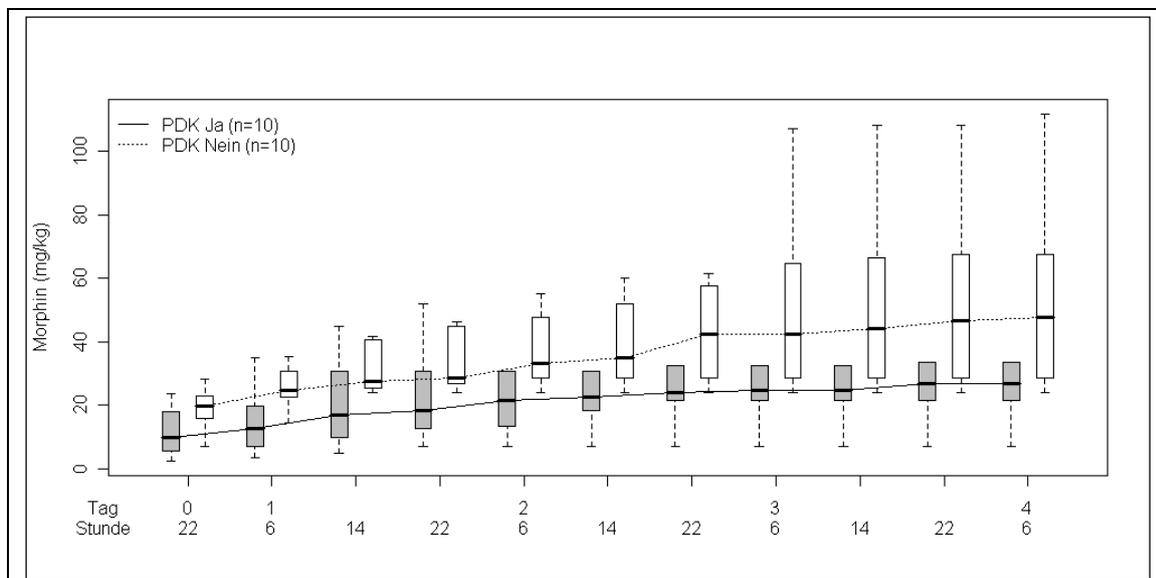
Nach Entfernung des Periduralkatheters in Gruppe A gab es hinsichtlich der kumulativen Morphindosis vom 2. postoperativen Tag 14.00 Uhr bis zum 4. postoperativen Tag 6.00 Uhr keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 9).

Tabelle 10: Postoperative kumulative Morphingesamtdosis

Kumulative Morphingesamtdosis (mg/kg/KG)	Gruppe A +PDA (n=10)	Gruppe B -PDA (n=10)	p- Wert
OP- Tag	10,00 (3,6-23,81)	19,81 (13,51-28,22)	0,06 ¹
1. bis 2. postoperativer Tag 14.00 Uhr	12,37 (3,61-20,11) #	20,17 (5,19-46,55) #	0,21 ¹
2. postoperativer Tag 14.00 Uhr bis 4. postoperativer Tag 06.00 Uhr	1,88 (0,00-11,86) #	3,75 (0,00-24,39) #	0,84 ¹

#Median mit 95% CI
1 Mann-Whitney U Test

Abbildung 6: Kumulative Morphindosis der Patienten mit und ohne Periduralanalgesie



3.8 Periduralanalgesie

Während der Dauer der Periduralanalgesie bis zum 2. postoperativen Tag 14.00 Uhr wurde bei 2 Patienten eine motorische Blockade der Beine festgestellt. Nach Reduktion der Ropivacaindosis war die Symptomatik rückläufig, die Mobilisation der Patienten war jedoch

durch die Beeinträchtigung verzögert. Bei einem Patienten trat eine Blasenentleerungsstörung auf, so dass vorübergehend eine transurethrale Dauerkatheterableitung erfolgte. Bei den Patienten ohne Periduralanalgesie traten keine neurologischen Symptome auf.

4. Diskussion

Die postoperative gastrointestinale Atonie wird pathophysiologisch als eine funktionelle Störung der propulsiven Darmperistaltik nach abdominalchirurgischen Eingriffen angesehen [7, 13, 26, 27]. Klinisch stehen Symptome wie abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und verzögerter Stuhlgang im Vordergrund mit konsekutiv erhöhter postoperativer Morbidität und protrahierter Rekonvaleszenz [13].

Ziel der klinischen Forschung auf diesem Gebiet war es, Operationsverfahren und perioperative Rehabilitationskonzepte zu entwickeln, die zu einer raschen Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion beitragen.

In klinisch kontrollierten Studien bei elektiven Kolonresektionen konnten laparoskopische im Vergleich mit konventionellen Verfahren eine Reduktion der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer nachweisen [14, 21]. Auch die postoperative Morbidität und die Krankenhausverweildauer waren nach minimal invasiven Eingriffen geringer [28, 29].

Neben der minimal invasiven Operationstechnik verkürzt auch eine perioperative Periduralanalgesie die postoperative gastrointestinale Atoniedauer. Sie führt über eine Hemmung der nozizeptiven Afferenzen und sympathischen efferenten Nerven aus dem Operationsgebiet zu einer Abschwächung der Stressantwort auf das chirurgische Trauma [4, 15]. Ein Metaanalyse von Jørgensen et al. [20] zeigte, dass eine Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika nach konventionellen abdominalchirurgischen Eingriffen die gastrointestinale Atoniedauer hinsichtlich des ersten Stuhlganges im Vergleich zu einer systemischen oder periduralen Analgesie mit Opioiden um etwa 45 Stunden verkürzt (CI 72-17 Stunden). Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass die zusätzliche peridurale Gabe eines Opioids in Kombination zu einem Lokalanästhetikum eine bessere Analgesie erzielt.

Bardram et al. untersuchten 1995 in einer kleinen nicht randomisierten Studie an 8 Hochrisikopatienten nach laparoskopischen Kolonresektionen den multimodalen Effekt einer perioperativen Periduralanalgesie in Kombination mit einem frühzeitigen postoperativen enteralen Kostaufbau auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer. 6 Patienten hatten bereits am 1. postoperativen Tag Stuhlgang, die beiden anderen am darauf folgenden Tag [23].

Beeindruckt von den Ergebnissen von Bardram et al. [23] wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité Campus Mitte eine prospektiv

randomisierte Studie durchgeführt, um die Frage zu klären, ob eine Periduralanalgesie die postoperative gastrointestinale Atonie nach laparoskopischen Sigmaresektionen verkürzt.

4.1 Die postoperative gastrointestinale Atonie

Als postoperative gastrointestinale Atonie wird die temporäre funktionelle Hemmung der propulsiven Darmaktivität nach Operationen bezeichnet, die alle Segmente des Magen- Darm- Traktes erfasst. Sie tritt nahezu regelmäßig nach abdominalchirurgischen Eingriffen auf [30, 31]. Es handelt sich dabei um eine gestörte Fortleitung der elektrischen Erregung über die glatte Muskulatur des Darmes bei strukturell und metabolisch intakten Muskelzellen [32]. Livingston und Passaro [13] definierten diesen auch so genannten postoperativen Ileus als einen unkomplizierten, physiologischen Ileus, der sich spontan nach ca. 2-3 Tagen zurückbildet. Diese sich selbst limitierende funktionelle Motilitätsstörung wird unterschieden von einer mechanischen Obstruktion, bedingt durch ein mechanisches Hindernis und dem paralytischen Ileus, z. B. infolge einer Stoffwechselstörung.

Die Klinik der postoperativen gastrointestinalen Atonie ist charakterisiert durch Übelkeit, krampfartige Bauchschmerzen, Meteorismus, verminderte Darmgeräusche und der fehlenden Passage von Flatus und Stuhlgang [6, 13].

Messungen der postoperativen intestinalen Motilität nach Laparotomien an Tieren [33, 34] und Menschen [26, 35] haben gezeigt, dass sich die postoperative gastrointestinale Atonie in einem regelmäßigen Muster auflöst und nicht alle Darmsegmente in ihrer Abfolge gleich betroffen sind. Die Paralyse des Dünndarms dauert nur vorübergehend an. Die Angaben in der Literatur reichen von 0-24 Stunden [13, 35]. Die normale Motilität kehrt im Magen nach ca. 24-48 Stunden und im Kolon zwischen 48-72 Stunden zurück [13]. Tollesson et al. stellten mittels Radio Opaque- Markern an 20 cholezystektomierten Patienten fest, dass sich im Kolon aszendenz zuerst nach 61 Stunden eine propulsive Darmmotilität, im Kolon transversum nach 80 Stunden, im Kolon deszendenz nach 93 Stunden und im Kolon sigmoideum und Rektum nach 99 Stunden einstellt [36]. Mit diesen Resultaten unterstützten sie die Meinung, dass die postoperative gastrointestinale Atonie ein Problem darstellt, das sich überwiegend auf das Kolon beschränkt [7, 27, 37].

Mögliche klinische Endpunkte der gastrointestinalen Atonie werden in der Literatur kritisch diskutiert. Darmgeräusche können aus einer Dünndarmaktivität resultieren, ohne

dass die Kolonmotilität vollständig wiederhergestellt ist. Die Beurteilung des Flatus ist im Wesentlichen von der genauen Angabe des Patienten abhängig. Der Stuhlgang wurde bisher als sicherstes Kriterium bewertet, jedoch auch hier kann es sich um ein nicht spezifisches Zeichen handeln, welches für die distale Darmentleerung spricht und nicht zwangsläufig den gesamten Gastrointestinaltrakt repräsentiert [7]. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Toleranz des Kostaufbaus, jedoch sollten zur Bewertung der Rückbildung der postoperativen Darmatonie alle oben genannten klinischen Zeichen im Zusammenhang gesehen werden.

In den letzten Jahren erfolgten zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien zur Erforschung der postoperativen gastrointestinalen Atonie [26, 27, 37-39]. Um deren Pathogenese zu verstehen ist es zunächst wichtig, die grundlegenden physiologischen Zusammenhänge und Regulationsmechanismen des Darmes zu kennen.

4.2 Die Physiologie der gastrointestinalen Motilität

Die normale Darmmotilität resultiert aus einer koordinierten Kontraktilität der glatten Muskulatur entlang des Gastrointestinaltraktes. Ihre Hauptaufgabe liegt neben dem Transport des Speisebreis, im Durchmischen mit Verdauungssekreten, der Resorption der Nährstoffe über die intestinale Mukosa und der Ausscheidung der Verdauungsreste [40].

Die digestive und resorptive Funktion des Gastrointestinaltraktes ist abhängig von einer abgestimmten Kontraktion der glatten Längs- und Ringmuskulatur, die eine propulsive und eine nicht propulsive Peristaltik erzeugt. Dabei besitzen die einzelnen glatten Muskelzellen ein transmembranales Ruhepotential, welches rhythmischen Spontandepolarisationen unterliegt [41]. Diese werden als „slow waves“, „Schrittmacherpotential“ oder „electrical control activity“ (ECA) bezeichnet, welche noch zu keiner Muskelkontraktion führen, jedoch einen anhaltenden Tonus der Wandmuskulatur bewirken. Diese Erregungsabläufe stammen von einem synzytialen Netzwerk von Schrittmacherzellen, den sog. interstitiellen Cajal- Zellen, die ein oszillierendes Membranpotential besitzen, das elektrisch zur benachbarten Muskelzellschicht übertragen wird [42]. Erst wenn sich diesen „slow waves“ in der

Depolarisationsphase ein Aktionspotential mit hoher Amplitude und höherer Frequenz infolge eines Ca^{2+} - Einstroms in die Muskelzellen auflagert, kommt es zu einer Kontraktion. Dieses Aktionspotential wird auch als „electrical response activity“ (ERA) oder „spike burst“ bezeichnet. Dabei ist die Stärke der Kontraktionen abhängig von der Anzahl der Aktionspotentiale.

Der Rhythmus der „slow waves“ ist im gesamten Gastrointestinaltrakt unterschiedlich und liegt in den Schrittmacherbereichen des Magens (Antrum) bei 3 min^{-1} , des Duodenums bei 12 min^{-1} und im Ileum bei 8 min^{-1} . Die Schrittmacherfrequenz liegt im Kolon bei ca. 4 min^{-1} und im Coecum bei ca. 6 min^{-1} [41]. Im Magen und Dünndarm wird die in den Schrittmacherzellen spontan entstandene elektrische Aktivität über „gap junctions“ zu den benachbarten Zellen weitergeleitet, was zu einer synchronen Muskelkontraktion führt. Im Gegensatz dazu besitzt der glatte Muskel des Kolons keine „gap junctions“ und funktioniert nicht als ein peristaltisches Synzytium [13]. Kontraktion und Motilität sind im Wesentlichen vom extrinsischen Nervensystem abhängig.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes ein Muster einer koordinierten elektrischen Aktivität produziert, welche die Summe der De- und Repolarisationen der glatten Muskelzellen repräsentiert. Dabei gibt es 2 Arten dieser elektrischen Aktivität: die slow wave- und spike wave- activity. Die „slow wave activity“ stellt das Schrittmacherpotential für die Darmmotilität dar. Die „spike wave activity“ repräsentiert peristaltische Kontraktionen, die aber nur in Verbindung mit den entsprechenden „slow waves“ auftreten [35].

Im Magen und Dünndarm wurden zwei unterschiedliche Motilitätsmuster festgestellt, während der Nahrungsaufnahme und in der Hunger- oder sog. interdigestiven Phase [33]. Im Zustand der Nahrungsaufnahme existiert ein nicht zyklisches Muster aus ungeordneten Kontraktionen mit niedriger Amplitude, deren Intensität, Anzahl und Dauer von der Nahrung, die aufgenommen wird, abhängt [13, 30]. Im interdigestiven Stadium besteht ein reguläres Muster einer myoelektrischen Aktivität, die sich aboral vom Antrum oder Duodenum bis zum ileocöcalen Übergang bewegt und die beim Menschen alle 1-2 Stunden auftritt. Dieses Aktivitätsmuster wird als „migrating motor complex“ (MMC) bezeichnet und wurde erstmalig durch Szurszewski et al. 1969 beschrieben [43]. Der MMC ist in der interdigestiven Phase für

die Reinigung des Dünndarms von Nahrungsresten bzw. Bakterien verantwortlich [41]. Es werden dabei 4 Phasen unterschieden. Phase 1 (motorische Ruhe): fast vollständige Abwesenheit der „spike wave activity“ (Ca^{2+} - getragene Aktionspotentiale), Phase 2: intermittierende „spike wave activity“, Phase 3: maximale „spike wave activity“, Phase 4: kurze Periode von abnehmender „spike wave“- Frequenz. Die Gesamtdauer eines Zyklus liegt bei etwa 100 min. Bei Nahrungsaufnahme wird dieses Muster unterbrochen. Die interdigestive Aktivität ist bei der postoperativen gastrointestinalen Atonie insofern von Bedeutung, da insbesondere im traditionellen Behandlungskonzept Patienten unmittelbar nach abdominalchirurgischen Operationen nüchtern bleiben. Sie stellt den einzigen Antrieb für Darmkontraktionen dar [13].

Die Kolonmotilität ist überwiegend nicht propulsiv und wird im Wesentlichen durch Segmentationen, die den Darminhalt durchmischen, bestimmt. Das Kolon ist zu keiner Zeit in einem interdigestiven Stadium und kontraktile Phasen sind entweder durch MMC's oder Non- MMC's gekennzeichnet. Der MMC migriert entweder oral oder aboral. Es werden 4 myoelektrische Aktivitäten beobachtet [33, 34, 39, 44]. Die „electrical control activity“ (ECA), die das Membranpotential des glatten Muskels repräsentiert und 3 Formen der „electrical response activity“ (ERA): die „discrete electrical response activity“ (DERA), die „continuous electrical response activity“ (CERA) sowie der „contractile electrical complex“ (CEC). Nach chirurgischen Eingriffen fehlt initial die DERA und CERA und die ECA schaltet auf eine niedrigere Frequenz. Diese kehrt in den ersten 48 Stunden wieder zu ihrer normalen Frequenz zurück, wie auch die DERA. Ungefähr 72 Stunden postoperativ kehrt die CERA zurück und korreliert mit dem Auftreten von Flatus und Stuhlgang [13].

Am Tag bestehen etwa 3-4-mal propulsive Massenbewegungen, die den Darminhalt vom proximalen Kolon bis zum Rektosigmoid transportieren und so einen Stuhldrang auslösen.

4.3 Die Regulation der Darmmotilität und Pathogenese der postoperativen gastrointestinalen Atonie

Die Darmmotilität wird durch eine Balance zwischen erregenden und hemmenden Einflüssen reguliert. Dabei nehmen drei Kontrollsysteme einen

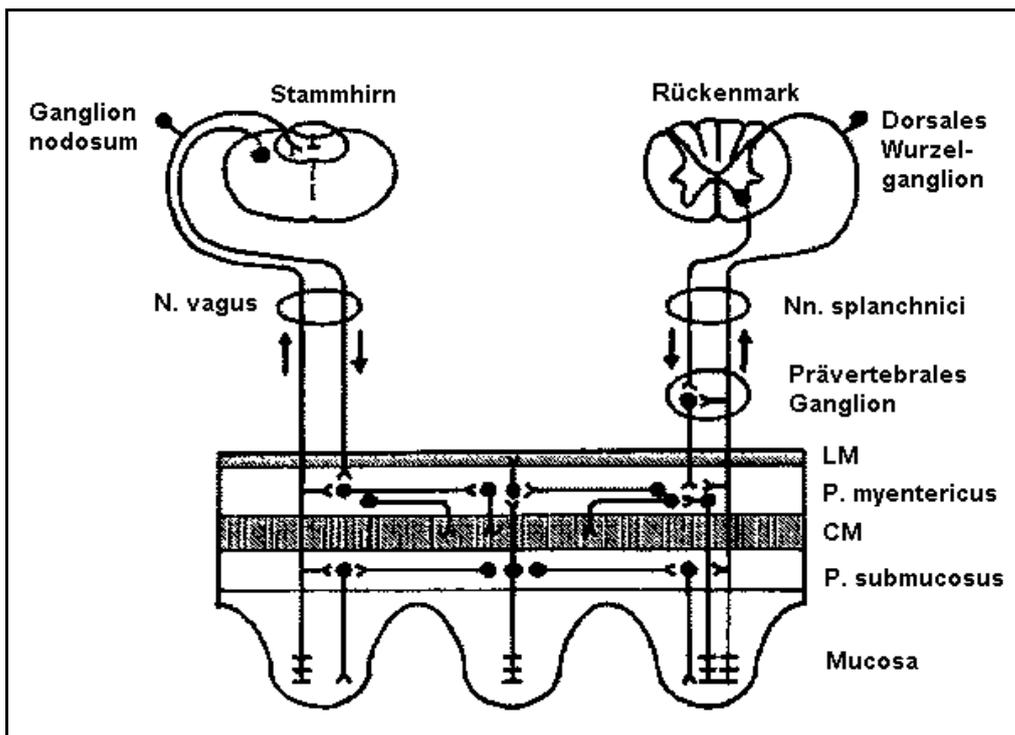
besonderen Stellenwert ein: das intrinsische enterische Nervensystem, das extrinsische vegetative Nervensystem sowie lokale Faktoren und Neurotransmitter.

Unter dem enterischen Nervensystem werden der Plexus submukosus (Meißner), der zwischen Ring- und submuköser Muskulatur lokalisiert ist, und der Plexus myentericus (Auerbach), zwischen Ring- und Längsmuskulatur liegend, zusammengefasst. Ersterer beeinflusst den Muskeltonus und die Kontraktionen des Darmes, letzterer steuert die Sekretion und Absorption der Epithelzellen. Das enterische Nervensystem funktioniert wie ein Gehirn im Darm, da es unabhängig vom zentralen Nervensystem arbeitet [42]. (Abbildung 7)

Die Plexus bestehen aus einem organisierten Netzwerk motorischer und sensorischer Neurone, die auch durch sympathische und parasympathische Fasern innerviert sind. Die sensorischen Neurone, deren Nervenendigungen im gastrointestinalen Epithelium oder in der Darmwand liegen, überwachen den Druck auf die Darmwand und den intraluminalen Inhalt. Sie aktivieren motorische Neurone, die Neurotransmitter freisetzen und so die Motilitätsmuster modulieren [12].

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Innervation des Gastrointestinaltraktes [42]

LM: Längsmuskulatur; CM: zirkuläre Muskulatur



Die interstitiellen Schrittmacherzellen, die sog. Cajal- Zellen, werden durch exzitatorische und inhibitorische motorische Neurone des enterischen Nervensystems innerviert [42, 45, 46].

Das vegetative Nervensystem wirkt in zweiter Instanz modulierend auf das enterische Nervensystem. Der Parasympathikus fördert die Motilität und Sekretion. Der Sympathikus führt zu einer Abnahme der Darmdurchblutung, zu einer Hemmung der Darmmotilität sowie einer Steigerung des Tonus der Sphinkteren. Die präganglionären Fasern des Nervus vagus aus der Medulla oblongata versorgen den Magen- Darmtrakt bis zur Flexura coli sinistra, die aus dem Sacralmark stammenden Nervi pelvici das Kolon deszendenz, Sigmoid und die Analregion. Diese enden an den Ganglien der intramuralen Plexus. Neurotransmitter dieser präganglionären Fasern ist Acetylcholin, das die nikotinergeren Rezeptoren der Ganglienzellen und die muskarinergeren Rezeptoren der postganglionären Effektorzellen stimuliert [41].

Die präganglionären Fasern des Sympathikus stammen aus dem 5.-12. Thorakal- und 1.-3. Lumbalsegment. Sie werden im Ganglion coeliacum, mesentericum superius und inferius umgeschaltet und gehen Synapsen mit den Neuronen des myenterischen Plexus ein. Präganglionäre Transmittersubstanz ist Acetylcholin, für die postganglionären Fasern Noradrenalin. Die sympathischen Nn. splanchnici führen afferente Fasern für die Leitung von Eingeweideempfindungen von Mechano- und Chemosensoren sowie Nozizeptoren und efferente Fasern, die die vasomotorische Innervation der Darmgefäße vermitteln und eine Motilitätshemmung induzieren [41] (Abbildung 7).

Die Darmmotilität wird über 3 inhibitorische Reflexbögen gesteuert. Die „ultrakurzen Reflexe“, sind nur auf die Darmwand begrenzt, wohingegen die „kurzen Reflexe“ die prävertebralen Ganglien einbeziehen. Dort bilden afferente Nervenfasern monosynaptische Verbindungen zu den efferenten noradrenergen sympathischen Nervenfasern. Das von diesen Nervenfasern ausgeschüttete Noradrenalin führt zu einer Hemmung der gastrointestinalen Motilität [7, 47]. Der dritte und wohl bedeutendste ist der viszerospinale Reflexbogen, auch „langer Reflex“ genannt [7]. Der Ursprung des Reflexbogens liegt in afferenten Fasern, (z.B. somatische Fasern, die durch Hautinzisionen und viszerale Fasern, die infolge Darmmanipulation aktiviert werden), die im Rückenmark umschalten und dann sympathische efferente Fasern aktivieren, die

ebenso die Darmmotilität hemmen [42, 48].

Inwieweit das Ausmaß des chirurgischen Traumas einen Einfluss auf die Darmmotilität hat, wurde in tierexperimentellen Studien untersucht. In histochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen des Jejunums von Ratten nach unterschiedlich ausgedehnten Dick- und Dünndarmmanipulationen wurde neben einer erhöhten Permeabilität der Darmwand, eine Aktivierung der lokalen Makrophagen sowie eine erhöhte Leukozyteninfiltration in die Darmwand nachgewiesen. Die lokale Entzündungsantwort stand dabei in direkter Verbindung mit dem Ausmaß des chirurgischen Traumas und dem Grad der Abnahme der Muskelkontraktilität [9]. Von Makrophagen abstammende proinflammatorische Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor, Interleukin 1 und 6 sind dafür bekannt, eine Leukozyteninfiltration zu fördern. Eine Limitierung dieser Studie liegt leider darin, dass sich die Untersuchungen auf das Jejunum fokussierten. Die postoperative gastrointestinale Atonie ist aber im Wesentlichen an die Kolonmotilität gebunden.

Castex et al. [49] stellten in einem Rattenmodell nach einer medikamentös induzierten Degranulation von Mastzellen eine 7-8-stündige Hemmung der coecokolonalen myoelektrischen Aktivität fest. Dieser Effekt konnte durch Mastzellstabilisatoren (Ketotifen) und Serotoninantagonisten (Ondansetron) verhindert werden. Die aus den Mastzellen freigesetzten Entzündungsmediatoren (Serotonin und Histamin) haben also eine hemmende Wirkung auf die Motilität.

Schwarz et al. [10] stellten eine Induktion der Cyclooxygenase 2 über die messenger RNA der lokalen Muskularis- Makrophagen und Monocyten nach Darmmanipulationen an Ratten fest. Nachfolgend beobachteten sie eine verminderte Dünndarmkontraktilität, die sie in Zusammenhang mit einem erhöhten Prostaglandinanstieg in der Peritonealhöhle und im Serum brachten. Kreiss et al. [50] bestätigten diesen peritonealen Prostaglandinanstieg nach einfachen Dünndarmmanipulationen an Ratten. Insbesondere Prostaglandin E₂ zeigt eine komplexe sensitivierende Wirkung an den primären intestinalen Afferenzen [51]. Die Cyclooxygenasen (COX) 1 und 2 sind Schlüsselenzyme in der Prostaglandinproduktion. Die COX-2 wird durch inflammatorische Faktoren, wie z.B. Interleukin oder Wachstumsfaktoren getriggert. Fos ist ein Phosphoproteinprodukt des Genes Fos und wird als spezifischer Marker zur Erfassung der funktionellen Erregungswege im

zentralen Nervensystem verwendet [52]. Kreiss et al. [50] wiesen im o. g. Rattenexperiment nach, dass nach Dünndarmmanipulationen die Fos- Expression im lumbosacralen Rückenmark erhöht ist, im Gegensatz dazu nimmt diese bei zusätzlicher Gabe eines hochselektiven COX-2- Hemmers ab. Die Arbeitsgruppe schlussfolgert aus diesen Ergebnissen, dass die COX-2 hierbei eine Schlüsselfunktion in der Aktivierung primärer intestinaler Afferenzen einnimmt. Diese initiiert hemmende intestinale Reflexe und führen somit zu einer gastrointestinalen Atonie.

Zahlreiche Transmitter und Peptide regulieren auf lokaler Ebene des Gastrointestinaltraktes die intestinale Motilität. Stickstoffmonoxid (NO) ist ein nicht-adrenerger, nicht- cholinerg, inhibitorischer Neurotransmitter im Gastrointestinaltrakt. Das NO- produzierende Enzym, die induzierbare Nitric Oxide Synthase (iNOS), wurde in tierexperimentellen Untersuchungen vermehrt in der Darmwand nachgewiesen [53]. De Winter et al. zeigten in einem Rattenmodell zum einen, dass nach einer Laparotomie mit Dünndarm- sowie Zökummanipulation im Vergleich zu einer einfachen Hautinzision der intestinale Transport von Evans Blau deutlich verzögert war. Nach Gabe von Reserpin, einem Inhibitor der adrenergen Neurotransmission, und einem NO- Synthase- Inhibitor (N- Nitro- L Arginin) wurde eine Aufhebung der gastrointestinalen Hemmung nachgewiesen [54].

Im Rahmen der endogenen Stressreaktion in der perioperativen Phase konnte außerdem ein Anstieg endogener Morphine nachgewiesen werden [55, 56]. Dass hierbei das Ausmaß des chirurgischen Traumas positiv mit der Freisetzung der endogenen Morphine korreliert konnten Yoshida et al. im Vergleich der offenen vs. Laparoskopischen Cholezystektomie zeigen [55].

Einen weiteren Aspekt in der Pathogenese der gastrointestinalen Atonie stellen Flüssigkeitsverschiebungen entlang der zellulären, interstitiellen und vaskulären Kompartimente dar. Diese führen zu Elektrolytveränderungen, wobei insbesondere eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie eine veränderte neuromuskulären Funktion hervorruft und sich dadurch eine Beeinträchtigung der gastrointestinalen Motilität nach sich ziehen kann [31, 57].

Der Einfluss des perioperativen Flüssigkeitsmanagements im Rahmen elektiver Kolonresektionen auf die postoperative gastrointestinale Atonie wird in der

wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Eine übermäßige intravenöse Flüssigkeitsgabe kann infolge eines intestinalen Ödems zu einer Motilitätsstörung führen [58]. Demgegenüber verbesserte eine intraoperative Plasmavolumenexpansion mit HES 6% (Hydroxyethylstärke) bei herzchirurgischen Eingriffen die Durchblutung der Magenschleimhaut [59]. Lobo et al. [60] randomisierten jeweils 10 Patienten nach Kolonresektionen in eine Gruppe mit restriktiver Flüssigkeitsgabe (2 Liter Infusion mit 77mmol Natrium/ Tag) und in eine Standardprotokollgruppe (3 Liter Infusion mit 154mmol Natrium/ Tag). Der erste Stuhlgang trat mit 4,0 vs. 6,5 Tagen signifikant früher in der Gruppe mit restriktivem Flüssigkeitsregime auf. Ebenso war hier die Inzidenz einer Hypokaliämie signifikant geringer. Nisanevich et al. [61] zeigten in einer randomisierten Studie an 152 Patienten nach abdominalchirurgischen Operationen, dass eine intraoperative restriktive Flüssigkeitssubstitution ($4 \text{ ml Ringerlaktat} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$) im Vergleich zu einem liberalen Regime (Bolos $10 \text{ ml Ringerlaktat} \times \text{kg}^{-1}$, gefolgt von $12 \text{ ml Ringerlaktat} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$) zu einem frühzeitigeren Stuhlgang (4 vs. 6 Tagen) führte. In einer doppelt- verblindeten Studie von Holte et al. [62] an 32 randomisierten Patienten nach elektiven Kolonresektionen konnte dagegen kein Unterschied in der Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie für eine restriktive intraoperative Flüssigkeitssubstitution (median 1640ml) im Vergleich zur liberalen (median 5050 ml) gezeigt werden. Außerdem war in der Gruppe mit restriktiven Flüssigkeitsregime ein Trend zu häufigeren Anastomosenleckagen (3 vs. 0) auffällig.

Die optimale perioperative Volumentherapie sollte eine Normovolämie zum Ziel haben, da Dehydrierung wie auch Hypervolämie zu Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen führen, die eine gastrointestinale Störung nach sich ziehen können [63].

Eine bevorstehende Operation stellt für den Patienten gewöhnlich einen psychologischen Stressfaktor dar und kann mit Gefühlen von Angst und Unsicherheit verbunden sein. Eine einfach verblindete, randomisierte Studie von Disbrow et al. [64] untersuchte bei jeweils 20 Patienten nach abdominalen Operationen den Einfluss einer Suggestivbehandlung auf die postoperative gastrointestinalen Atonie. Hierbei zeigte die Behandlungsgruppe, die spezifische Instruktionen zur Wiederherstellung einer normalen gastrointestinalen Motilität erhielt, ein signifikant früheres Einsetzen von Flatus (2,6 vs. 4,1 Tage). Außerdem wurde eine kürzere Krankenhausverweildauer in

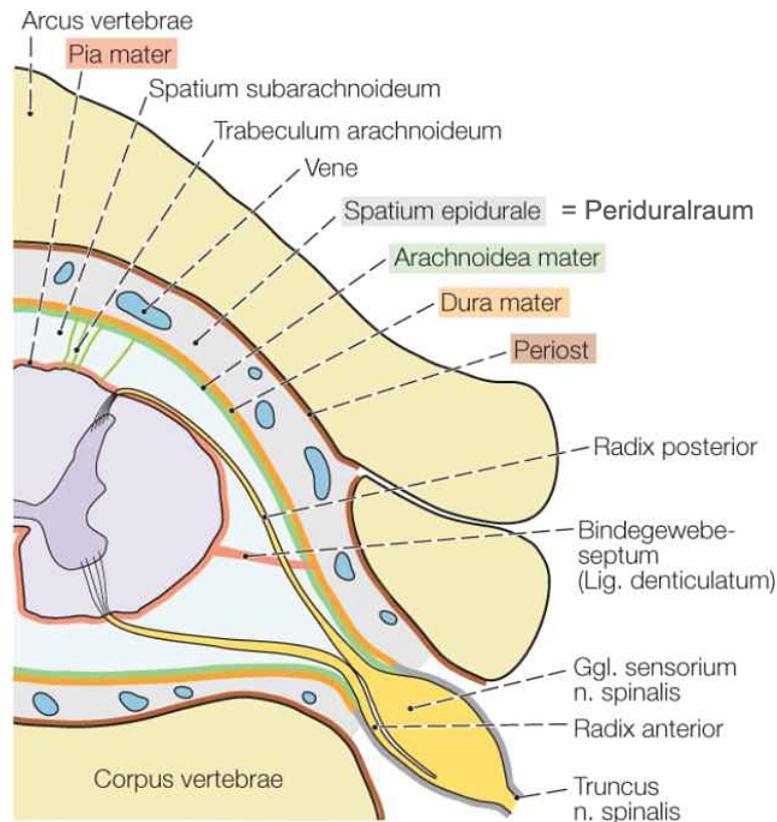
der Behandlungsgruppe festgestellt (6,5 vs. 8,1 Tage). In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie an 130 Patienten nach kolorektalen Resektionen konnten Tusek et al. [65] o.g. Ergebnisse bestätigen. In der Behandlungsgruppe, die neben einer patientenkontrollierten Analgesie mit Morphin eine Imaginationstherapie („guided imagery“) 3 Tage vor der Operation bis zum 6. postoperativen Tag erhielt, war die Zeit bis zum ersten Stuhlgang mit 58 vs. 92 Stunden deutlich verringert. Des Weiteren war in dieser Gruppe der Gesamtbedarf an Morphin mit 185 mg vs. 326 mg signifikant geringer. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutsamkeit einer intensiven präoperativen Aufklärung der Patienten über das perioperative Management.

Multiple Mechanismen sind in der Pathogenese einer prolongierten Darmmotilitätsstörung nach Kolonresektionen involviert. Das nähere Verständnis der einzelnen Komponenten begründet damit ein multimodales Konzept in der Prävention bzw. Behandlung der postoperativen gastrointestinalen Atonie.

4.4 Anatomische Grundlagen der Periduralanalgesie

Der Periduralraum befindet sich im Wirbelkanal zwischen der Dura mater des Rückenmarks sowie den knöchernen und ligamentären Strukturen des Spinalkanals. Nach dorsal wird er durch das Ligamentum flavum begrenzt, nach lateral von den Pediculi der Wirbelkörper und Foramina intervertebralia, über die er mit dem paravertebralen Raum in Verbindung steht. Nach ventral wird der Periduralraum durch das Ligamentum longitudinale posterior abgeschlossen. Er dehnt sich vom Foramen magnum bis zum Hiatus sacralis aus. Im Periduralraum befinden sich neben Fett- und Bindegewebe die Spinalnerven, Arterien- und Venenplexus. Die ventralen und dorsalen Spinalwurzeln sind im Periduralraum noch von der Dura Arachnoidea und Pia mater umgeben, wodurch das Eindringen von Lokalanästhetika behindert wird. Im Foramen intervertebrale vereinigen sich die Spinalwurzeln zu den segmentären Spinalnerven [24] (Abbildung 3).

Abbildung 8: Periduralraum [66]



4.5 Die thorakale Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika und Opioiden und deren Einfluss auf die postoperative Darmmotilität

Die Periduralanalgesie ist eines der wichtigsten schmerztherapeutischen Verfahren in der Viszeralchirurgie. Sie kann entweder durch die alleinige Gabe von Lokalanästhetika, Opioiden oder in einer Kombination eines Lokalanästhetikum/ Opioid- Gemisches erfolgen.

Die Wirkung der Lokalanästhetika entfaltet sich überwiegend an den Spinalnervenzwurzeln. Dort fließen sie über die Foramina intervertebralia ab und bewirken so eine paravertebrale Blockade. Sie durchdringen die axonalen Membranen und führen infolge einer reversiblen Hemmung der Natriumkanäle zu einem gehemmten Natriumeinstrom, der eine Depolarisation und damit auch die Ausbildung eines Aktionspotentials verhindert. Dies führt zu einer gehemmten Fortleitung des Nervenimpulses. Dieser Effekt ist nicht selektiv, d.h. somatische wie vegetative Nerven sind betroffen. Zunächst werden die dünnen C- Fasern (Schmerz- und autonome Fasern)

blockiert, dann die B- Fasern (präganglionäre, sympathische Fasern) und schließlich die stärkeren A- Fasern, welche Berührung, Druck und Motorik vermitteln [67]. Ziel einer Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika ist es, vornehmlich eine Differentialnervenblockade der nozizeptiven Fasern zu erreichen.

Peridural applizierte Lokalanästhetika fördern die gastrointestinale Motilität, in dem sie die nozizeptiven Afferenzen und sympathischen thorakolumbalen Efferenzen aus dem Operationsgebiet blockieren und somit den Reflexbogen unterbrechen, der die postoperative gastrointestinale Atonie vermittelt. Daraus resultiert ein Überwiegen des parasympathischen Tonus mit konsekutiver Erhöhung der propulsiven Motilität [15].

Bei der Wirkung einer periduralen Blockade mit Lokalanästhetika auf den Blutfluss im Splanchnikusgebiet bleibt zu klären, ob die sympathische Blockade den regionalen Blutfluss erhöht oder erniedrigt. Johansson et al. wiesen an 15 Patienten nach einer Periduralanalgesie mit Bupivacain im Rahmen von Kolonresektionen mittels Laserdopplerflowmetrie eine Blutflusserhöhung um 41% nach [68]. Dahingegen stellten Gould et al. an 15 Patienten, bei denen eine anteriore Rektumresektion erfolgte, nach Einleitung einer Periduralanalgesie mit Bupivacain eine 20%-ige Reduktion des Blutflusses im Bereich der A. mesenterica inferior fest. [69].

Die zunächst kontrovers geführte Diskussion, ob eine Motilitätsteigerung infolge einer Periduralanalgesie ein erhöhtes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz darstellt, wurde in einer Metaanalyse an 562 Patienten aus 12 randomisierten Studien untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rate der Anastomoseninsuffizienzen im Vergleich einer Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika oder einem Gemisch aus Lokalanästhetika und Opioiden mit einer systemischen Analgesie mit Opioiden [70].

Peridural applizierte Opiode wie Morphin und Fentanyl wirken hauptsächlich an den prä- und postsynaptischen Opioidrezeptoren (μ , δ , κ) der Substantia gelatinosa des Hinterhorns im Rückenmark. Hier wird die Umschaltung aufsteigender nozizeptiver Impulse unterdrückt. Sie blockieren selektiv die Schmerzleitung aber nicht die Nervenleitung in somatischen oder sympathischen Fasern und haben somit keinen positiven Einfluss auf die postoperative gastrointestinale Motilität im Vergleich zu den Lokalanästhetika. Da die Opioidrezeptoren im Rückenmark nicht die Darmmotilität beeinflussen, ist die gastrointestinale Wirkung periduraler Opiode durch die intravasale Umverteilung bedingt. Darüber hinaus ist die Magenentleerung bei Patienten mit einer Periduralanalgesie, die mit

Opioiden bestückt ist im Vergleich zur alleinigen Gabe mit Lokalanästhetika verlangsamt [71, 72].

Der wirksamste analgetische Effekt wird erreicht, wenn einem Lokalanästhetikum ein Opioid in niedriger Konzentration beigefügt wird. Die Grundlage hierfür liegt in einer synergistischen Wirkung beider Medikamente [67, 73, 74]. So konnten Tejwani et al. tierexperimentell an Ratten beweisen, dass Bupivacain die Morphin- induzierte Antinozizeption erleichtert, indem es zu Konformationsänderungen des spinalen Opioidrezeptors führt, was zwar mit einer verminderten Opioid- Bindung an μ - Rezeptoren, aber mit einer erhöhten Bindung an die $\delta+\kappa$ Rezeptoren einhergeht [75, 76]. Die Kombination von Lokalanästhetika mit Opioiden ermöglicht damit eine Dosisreduktion der einzelnen Substanzen, so dass mögliche Nebenwirkungen wie Hypotonie oder motorische Blockaden von Lokalanästhetika und Atemdepression oder Pruritus von Opioiden verringert werden können. Liu et al. [77] verblindeten 3 unterschiedliche Periduralanalgesieregime (Bupivacain 0,1% + Morphin 0,03mg/ml vs. Bupivacain 0,15% vs. Morphin 0,05mg/ml), die sie mit einer systemischen, patientenkontrollierten Analgesie mit Morphin verglichen. Hierbei wurden 52 Patienten nach konventionellen Kolonresektionen per Protokoll untersucht. Die Patienten der Gruppe mit Periduralanalgesie mit Bupivacain und der Kombination Bupivacain/ Morphin wiesen gegenüber einer Periduralanalgesie mit Morphin und der systemischen Gabe mit Morphin signifikant geringere Schmerzscores während des Husten und bei Bewegung auf ($p < 0,01$). Außerdem trat bei den Patienten mit periduralem Morphin eine erhöhte Inzidenz von Pruritus auf, in der Gruppe mit alleinigem periduralem Bupivacain war die Inzidenz einer orthostatischen Hypotonie höher.

In der hier vorliegenden klinischen Studie wurde als Lokalanästhetikum Ropivacain (Naropin[®] AstraZeneca) verwendet. Im Vergleich zum Bupivacain ist die motorische Blockade des Ropivacain bei vergleichbaren Dosierungen wesentlich geringer und schneller rückläufig [78, 79]. Weitere Studien wiesen eine geringere ZNS- Toxizität [78] und Kardiotoxizität nach [80]. Insgesamt hat Naropin[®] eine größere therapeutische Breite als vergleichbare Lokalanästhetika.

Bei zwei Patienten der Gruppe mit Periduralanalgesie wurde eine motorische Blockade, die ihre Mobilität beeinträchtigte festgestellt. Bei einem Patienten wurde ein Harnverhalt diagnostiziert. Diese Nebenwirkungsrate deckt sich mit den Ergebnissen von Etches et al. [81]. In deren Ropivacain- Dosis- Findungsstudie wurde an 125 Patienten nach

konventionellen Unterbaucheingriffen bei thorakaler und lumbaler Periduralanalgesie über 21 Stunden eine dosisabhängige motorische Blockade nachgewiesen. Bei 30% der Patienten, die Ropivacain 0,2% in einer Dosis von 8-12ml/h erhielten und sogar bei 63% mit einer kontinuierlichen Rate von Ropivacain mit 14ml/h wurde eine motorische Blockade beobachtet. Die Rate von Harnblasenentleerungsstörungen wurde nicht erfasst. Auch unter hohen Ropivacaindosen konnte keine vollständige Schmerzfreiheit erreicht werden. Lediglich acht der 125 Patienten benötigten kein zusätzliches intravenöses Morphin.

Kampe et al. wiesen an 30 Patienten, die sich einer Hüft- Operation unterzogen, nach, dass eine lumbale Periduralanalgesie mit Ropivacain 0,1% und Sufentanil 0,1µg/ml im Vergleich mit alleinigem Ropivacain 0,1% eine bessere Analgesiequalität erzielt [82, 83]. Durch die Reduktion der Dosis von Ropivacain von 0,2% + Fentanyl 4µg/ml auf 0,1% +2µg/ml Fentanyl bzw. 0,05% Ropivacain + 1µg/ml Fentanyl konnte auch die Rate der motorischen Blockaden reduziert werden (motorische Blockade: 30 vs. 0 vs. 0%) [84].

Um eine effektive Periduralanalgesie zu gewährleisten, sollte zum einen der Periduralkatheter genau in der Mitte des zu analgesierenden Segmentbereiches liegen, dass heißt für Eingriffe am Oberbauch in Höhe Th6-Th9, am Unterbauch in Höhe Th10-Th12 [85]. Zum anderen stammen die sympathischen präganglionären Efferenzen des Gastrointestinaltraktes aus dem 5. Thorakalsegment und tiefer, so dass unter dem Aspekt einer effektiven Sympathikusblockade die Katheteranlage zwischen Th6 und Th10 erfolgen sollte [86]. Eine Studie von Scott et al. [87] zeigte an insgesamt 179 Patienten nach Proktokolektomien, dass eine thorakale Periduralanalgesie (Th6-10) gegenüber einer lumbalen (L2- L4) zu einem signifikant frühzeitigeren Einsetzen von Stuhlgang führt ($p < 0,05$). Die lumbale Periduralanalgesie zeigte im Vergleich zu einer systemischen patientenkontrollierten Analgesie mit Opioiden keinen Unterschied hinsichtlich der Wiederherstellung der Darmfunktion.

In der hier vorliegenden Studie wurde die Punktionshöhe bei Th9- Th12 gewählt. Im Hinblick darauf, dass die postoperative gastrointestinale Atoniedauer in der Patientengruppe mit Periduralanalgesie im Vergleich zu den Patienten mit alleiniger patientenkontrollierter Analgesie mit Morphin nicht signifikant verkürzt war, ist die gewählte Punktionshöhe als kritisch zu bewerten.

Eine Periduralanalgesie kann entweder patientenkontrolliert mit intermittierender Bolusgabe des Analgetikums, kontinuierlich als fortwährende Infusion oder als Kombination

beider Anwendungen erfolgen. Wu et al. [88] zeigten in einer Metaanalyse von 1625 Patienten aus 50 klinischen Studien, (Anteil abdomineller Eingriffe: 38%), dass eine kontinuierliche peridurale Gabe mit einem Lokalanästhetikum oder einem Lokalanästhetikum- Opioid- Gemisch, gegenüber einer patientenkontrollierten on demand-Periduralanalgesie hinsichtlich der Analgesiequalität in Ruhe und bei Belastung signifikant überlegen war ($p < 0,001$).

Einen weiteren Einfluss auf die postoperative Darmmotilität nach Kolonresektionen stellt auch die Dauer der Periduralanalgesie dar. Sie sollte 48 Stunden nicht unterschreiten. Im Vergleich zu Studiengruppen, die nach konventionellen Kolonresektionen eine Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika und Opioiden über mindestens 42 Stunden untersuchten [16-18], konnten Wallin et al. an 12 Cholezystektomiepatienten nach einer Periduralanalgesie mit 0,25% Bupivacain über lediglich 24 Stunden keine Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atonie zur Vergleichsgruppe mit 15 Patienten feststellen [89]. Eine kontinuierliche thorakale Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika ermöglicht durch eine Sympathikolyse viszeraler Efferenzen die Ausprägung einer postoperativen gastrointestinalen Atonie nach kolorektalen Eingriffen zu vermindern [90].

4.6 Der Einfluss von systemischen Opioiden auf die postoperative Darmmotilität

Die systemische Gabe von Opioiden findet wegen ihrer schnellen und potenten analgetischen Wirkung eine breite Anwendung. Hierbei hat sich auch die Patienten kontrollierte intravenöse Opioidanalgesie in den letzten Jahren als klinisches Routineverfahren nach operativen Eingriffen etabliert. Niedrige Einzeldosierungen und Sperrzeiten geben dem Patienten eine ausreichende Sicherheit für die individuelle Kontrolle seiner Schmerzen [91].

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung über die μ -, δ - und κ - Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Darüber hinaus besteht eine zentrale emetische Wirkung über die dopaminergen Rezeptoren in der Area postrema. Die für die Wirkung auf die Darmmotilität wichtigen μ - Rezeptoren sind hauptsächlich im submukösen Plexus, die κ - Rezeptoren im myenterischen Plexus vorhanden. Beide, μ - und κ - Rezeptoren, sind im myenterischen Plexus des Magens und des proximalen Kolons vorhanden [92].

Am Magen führt Morphin zu einer Verzögerung der Entleerung und einem

verminderten Magentonus und fördert damit Übelkeit und Erbrechen [72, 93]. Im terminalen Ileum entsteht nach Morphingabe ein erhöhter Wandtonus mit vermehrten, nicht propulsiven Kontraktionen, die einen verzögerten Transit ins Kolon bewirken [94].

Frantzides et al. untersuchten an 25 Patienten mit Hilfe von bipolaren Elektroden, die im Kolon deszendenz und aszendenz implantiert wurden, den Einfluss von intravenös, intramuskulär und peridural appliziertem Morphin auf die Kolonmotilität nach einer Laparotomie [95]. Während der ersten beiden postoperativen Tage war bei allen Administrationsformen keine Morphinwirkung auf die ECA („electrical control activity“) zu verzeichnen. Danach führte jedoch die intravenöse und intramuskuläre Morphinapplikation zu einer Zunahme der elektromyografischen Aktivität, insbesondere im Kolon deszendenz mit kurzen, phasischen, nicht-propulsiven Kontraktionen. Morphin verändert die normalen Kontraktionsmuster der Kolonmotilität während der postoperativen Erholungsphase und trägt somit zu einer Verlängerung der postoperativen gastrointestinalen Atonie bei [26, 96]. Dabei besteht eine dosisabhängige Wirkung von Morphin auf die Kolonmotilität [96, 97]

Die nachteilige klinische Bedeutung der Opiode auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer konnten Jørgensen et al. in einem Cochrane Review anhand von 8 randomisierten, kontrollierten Studien festigen. Bei insgesamt 406 Patienten war im Vergleich mit einer Lokalanästhetika geführten Periduralanalgesie unter einer systemischen Opioidgabe die Zeit bis zum ersten Stuhlgang um fast 45 Stunden verlängert. [20]

Einen neuen Therapieansatz in der opioidinduzierten Darmmotilitätsstörung stellen selektive, gastrointestinale μ -Rezeptorantagonisten, wie Methylnaltrexon und Alvimopan dar. Sie sind in der Lage die opioidinduzierte Motilitätsstörung aufzuheben ohne die analgetische Wirkung zu beeinträchtigen [12]. In einer klinischen Phase III Studie an 451 Patienten nach Hemikolektomien und Hysterektomien konnte durch den Einsatz von 6mg bzw. 12mg Alvimopan im Vergleich zu einem Placebo eine signifikante Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer erreicht werden [98].

Trotz des unbestrittenen Stellenwertes, den Opiode in der Akutschmerztherapie einnehmen, sollte ihre Anwendung in der postoperativen Schmerztherapie nach abdominalchirurgischen Eingriffen so niedrig wie möglich gehalten werden, da sie neben einer proemetischen Wirkung die gastrointestinale Motilität nachhaltig verschlechtern und so zu einer Verzögerung der Rekonvaleszenz führen [86].

4.7 Der Einfluss der konventionellen Operationstechnik bei abdominalchirurgischen Eingriffen auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer - experimentelle und klinische Studien

Abdominalchirurgische Eingriffe können heutzutage entweder konventionell, wobei zwischen querer Inzision und Längsinzision unterschieden wird, und minimal invasiv durchgeführt werden. Inwieweit die Wahl der Operationstechnik einen Einfluss auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer hat, ist von unterschiedlichen Arbeitsgruppen untersucht worden.

Graber et al. untersuchten in einer Tierstudie an sechs Affen mittels Spannungsmessern und bipolaren Elektroden am Magen, Dünndarm und Kolon, den Einfluss des Umfangs und der Lokalisation des operativen Eingriffs auf die postoperative Darmmotilität [37]. Hierbei wurden drei unterschiedliche Operationen durchgeführt. Gruppe 1: Mittellinieninzision mit Mobilisation des rechten Kolons und der rechten Niere, Gruppe 2: Mittellinieninzision mit Mobilisation des linken Kolons und der linken Niere, Gruppe 3: ausschließliche Manipulation des Dünndarms für 30s. Sie stellten fest, dass die normale myoelektrische Aktivität im Magenantrum nach $3,4 \pm 1,4$ h, im Dünndarm nach $6,5 \pm 2,5$ h, im Kolon ascendenz nach 45 ± 9 und zuletzt im Sigmoidium nach 55 ± 9 h wiederkehrt. Die Dauer und das Ausmaß der Operationen beeinflussten nicht die Länge der postoperativen gastrointestinalen Atonie. Condon et al. untersuchten an 13 Patienten nach unterschiedlichen Operationsausmaß (explorative Laparotomie bis totale Gastrektomie) und Operationsdauer (0,8- 5,7 h) die myoelektrische Aktivität im Kolon mittels bipolarer Elektroden [26]. Sie konnten ebenso keinen Zusammenhang zwischen Ausmaß und Länge der Operation mit dem regulären Auftreten einer CERA- Aktivität im Kolon („continuous electrical response activity“), Die CERA- Aktivität stellt einen Surrogat-Marker für das Ende der postoperativen Atonie dar.

De Jonge et al. erforschten in einem Mäusemodell nach Laparotomie und Manipulation am Dünndarm die Magenentleerung szintigrafisch sowie die intestinale und gastrische immunhistochemische Entzündungsreaktion [99]. Die Magenentleerung war nach intestinaler Manipulation im Vergleich zur einfachen Laparotomie signifikant verzögert. Weiterhin bestand eine Leukozyteninfiltration in die Muscularis des manipulierten Darmes, nicht jedoch im Magen oder Kolon. Die Verzögerung der

Magenentleerung wurde durch die Gabe von Hexamethonium (Ganglienblocker) und Guanethidin (Antisymphotonikum) verhindert. Die Leukozyteninfiltration des Darmes war mit einer erhöhten Expression der c-fos- Protein- Expression in den sensorischen Neuronen des lumbalen Rückenmarks verbunden. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte daraus, dass die postoperative Gastroparese nach Darmmanipulationen durch enterogastrische neurale Wege vermittelt wird, welche durch inflammatorische Infiltrate getriggert werden, die sich in der intestinalen Muskularis ansammeln. Jene Leukozyteninfiltrate waren dabei proportional der intestinalen Manipulation und dem chirurgischem Trauma. Diese Ergebnisse decken sich mit den tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten von Kalff et al., die entsprechend der Schwere des operativen Eingriffes eine zunehmende inflammatorische Reaktion beobachteten, die mit einer vermehrten Kontraktionsstörung der glatten Darmmuskulatur einherging. [9]

Schippers et al. untersuchten die gastrointestinale mechanische Aktivität mit Hilfe von Drucksensoren im Bereich des Jejunums an 13 Patienten nach unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen und pharmakologischer Stimulation mit Ceruletid [100]. Dabei korrelierte die Zeit bis zum Wiedererscheinen einer regulären Darmaktivität mit der Art des Eingriffs- nach Cholezystektomie 3 Stunden, nach Kolonresektion sogar 6 Tage. Die Wiederkehr des postoperativen interdigestiven Motorkomplexes korrelierte dagegen nicht mit den klinischen Symptomen von Flatus und Stuhlgang. In dieser Studie wurde allerdings nur die Dünndarmaktivität aufgezeichnet. In vorangegangenen Untersuchungen konnte jedoch belegt werden, dass die postoperative gastrointestinale Atonie hauptsächlich ein Problem des Kolons ist. [26, 27, 37]

Die Art und das Ausmaß der operativen Eingriffe stellen wichtige Einflussfaktoren in der Genese der postoperativen gastrointestinalen Atonie dar.

4.8 Der Einfluss der laparoskopischen Operationstechnik bei abdominalchirurgischen Eingriffen auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer - experimentelle und klinische Studien

Der Einfluss der laparoskopischen Operationstechnik auf die postoperative Darmmotilität ist in tierexperimentellen und klinischen Studien untersucht worden.

In einem Hundemodell untersuchten Böhm et al. mittels bipolarer seromuskulärer Elektroden die myoelektrische Aktivität im Magen, Dünndarm und Kolon nach laparoskopischer (n=6) und konventioneller (n=6) rechtsseitiger Hemikolektomie [33]. In der Laparoskopiegruppe war trotz einer signifikant verlängerten Operationszeit ($p < 0,01$) die Rückkehr zu einem normalen Darmmotilitätsmuster in allen Messabschnitten der gastrointestinalen Passage verkürzt. Der erste Stuhlgang trat in der Laparoskopiegruppe im Median 10 Stunden früher auf (Range: 22- 32 Stunden) im Vergleich zur konventionellen Gruppe mit 36 Stunden (Range: 29- 52 Stunden).

Auch Davies et al. untersuchten die gastrointestinale Transitzeit an Hunden (n=39) nach laparoskopischer, laparoskopisch- assistierter und nach konventioneller linksseitiger Kolonresektion [101]. Sie verwendeten zur Beurteilung der Magenentleerung eine nuklearmedizinisch markierte Partikellösung, deren Applikation 16 Stunden nach der Operation via Magensonde erfolgte. Die intestinale Transitzeit wurde mit röntgendichten Markern, die direkt im proximalen Kolon über Kanülen, die in einem Ersteingriff drei Wochen zuvor platziert wurden, untersucht. Gegenüber präoperativ bestimmten Ausgangswerten war die Magenentleerung für feste Nahrung sowie die Kolon- Transitzeit in der laparoskopischen Gruppe bis zum 3. postoperativen Tag verzögert, wohingegen bei den laparoskopisch assistierten und bei den konventionell resezierten Tieren die Störung bis zum 5. postoperativen Tag anhielt. Diese Ergebnisse verdeutlichten, dass das laparoskopische Operationsverfahren im Vergleich zur laparoskopisch- assistierten und konventionellen Resektion zu einer schnelleren Erholung der postoperativen gastrointestinalen Atonie führt.

Lacy et al. [21] führten eine prospektiv randomisierte Studie durch, in der sie 25 Patienten laparoskopisch assistiert und 26 Patienten konventionell am Kolon resezierten. Das Intervall bis zum 1. postoperativen Flatus war in der Laparoskopiegruppe mit 35,5 ($\pm 15,7$) Stunden vs. 71,1 ($\pm 33,6$) Stunden in der konventionellen Gruppe kürzer. Weitere Parameter der Darmmotilität, wie z.B. Stuhlgang, wurden nicht untersucht. Darüber hinaus war die Krankenhausverweildauer in der Laparoskopiegruppe mit 5,2 ($\pm 1,2$) Tagen im Vergleich zur konventionellen Gruppe mit 8,1 ($\pm 3,8$) Tagen kürzer.

Milsom et al. verglichen in einer weiteren prospektiv randomisierten Studie die laparoskopische (n=55) mit der offenen Technik bei Kolonresektionen (n=54) [102]. Die Zeit bis zum ersten postoperativen Flatus war in der Laparoskopiegruppe mit 3 Tagen (Range:

0,8-8 Tage) vs. 4 Tagen (Range: 0,8- 14,5 Tage) verkürzt. Das Intervall von der Operation bis zum 1. Stuhlgang war jedoch in beiden Gruppen im Median bei 4,8 Tagen (Range: Laparoskopiegruppe: 1,5 – 8 Tage; konventionelle Gruppe: 1,5- 14,5 Tage).

Schwenk et al. [14] untersuchten in einer prospektiv randomisierten Studie je 30 Patienten nach elektiven konventionellen und laparoskopischen Kolonresektionen. Die primären Endpunkte der Studie waren die Zeit vom Operationsende bis zum ersten Stuhlgang sowie das Zeitintervall bis zu dem eine orale Kost ohne zusätzliche parenterale Substitution möglich war. Daneben wurde die Zeit bis zur ersten Peristaltik und Flatus und die Verteilung von röntgendichten Markern am 3. und 5. postoperativen Tag ermittelt. Im Vergleich zur Studie von Milsom et al. [102], in der eine orale Zufuhr von Nahrung oder größeren Flüssigkeitsmengen in beiden Studienarmen erst am Nachmittag des 3. postoperativen Tages erlaubt war, wurde bei Schwenk et al. [14] bereits am 1. postoperativen Tag mit einem Kostaufbau mit Tee und Wasser begonnen. Die Kost wurde dann stufenweise über Tee/ Suppe und pürierte Kost gesteigert und war mit einer strengen Grunddiät abgeschlossen. Das Intervall vom Operationsende bis zur ersten Peristaltik lag in der Laparoskopiegruppe bei 26 (± 9) Stunden im Vergleich zu 38 (± 17) Stunden in der konventionellen Gruppe. Durch die laparoskopische Operationstechnik wurde das Intervall bis zum ersten Flatus um 28 Stunden und bis zum ersten Stuhlgang um 20 Stunden verkürzt. Am 5. postoperativen Tag waren signifikant mehr röntgendichte Marker im Bereich des linken Kolon der Laparoskopiegruppe nachweisbar, was mit den oben genannten klinischen Parametern Flatus und Stuhlgang korreliert. Mit der beschleunigten Wiederkehr einer normalen propulsiven Darmmotilität tolerierten die laparoskopisch operierten Patienten den Kostaufbau signifikant besser als die konventionelle Vergleichsgruppe.

Schwenk et al. [22] überprüften in einem Cochrane Review den Einfluss der laparoskopischen Technik bei kolorektalen Resektionen auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer. In acht randomisierten kontrollierten Studien an 1116 Patienten zeigten sie, dass das Zeitintervall von der Operation bis zum ersten Flatus bei den laparoskopisch operierten Patienten im Median um einen Tag kürzer war als bei den konventionell operierten (95% Konfidenzintervall: $-1,30$ bis $0,76$; $p < 0,0001$). Anhand von 1130 Patienten aus 9 Studien wurde das postoperative Zeitintervall bis zum ersten Stuhlgang analysiert. In der Laparoskopiegruppe verkürzte sich die Zeit bis zum ersten Stuhlgang im Median um 0,9 Tage (95% Konfidenzintervall: $-1,13$ bis $0,74$; $p < 0,0001$).

Diese Metaanalyse bestätigt, dass ein wesentlicher Vorteil der laparoskopischen Operationstechnik gegenüber des konventionellen Verfahrens bei kolorektalen Resektionen darin liegt, dass die postoperative gastrointestinale Atoniedauer verkürzt wird.

4.9 Postoperative Übelkeit, Erbrechen und Kostaufbau

Postoperative Übelkeit und Erbrechen sind pathophysiologische Antworten auf eine gehemmte gastrointestinale Motilität nach abdominalchirurgischen Operationen und limitieren einen zügigen oralen Kostaufbau. Traditionell wird dieser deshalb erst bei sicheren klinischen Zeichen der Beendigung des postoperativen Ileus, wie Flatus und Stuhlgang, eingeleitet und zumeist stufenweise aufgebaut und werden Patienten temporär mit einer Magensonde zur Dekompression des oberen Gastrointestinaltraktes versorgt.

In den letzten Jahren konnte in mehreren klinischen Studien demonstriert werden, dass sich die routinemäßige Anwendung von Magensonden in der Abdominalchirurgie weder auf wissenschaftliche Daten stützt noch routinemäßig notwendig ist. [103, 104] Die Metaanalyse von 26 randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien (n= 3964 Patienten) von Cheatham et al. [105] ergab, dass Fieber, pulmonale Atelektasen und Pneumonien signifikant seltener bei Patienten ohne Magensonde auftraten. Anhand ihrer Daten postulierten sie, dass für einen Patienten, der tatsächlich einer Magensonde bedarf, 20 weitere Patienten unnötig eine Magensonde ertragen müssten.

In kontrollierten randomisierten Studien untersuchten Binderow, Reissman, Ortiz und Stewart die Sicherheit, Tolerabilität und Umsetzbarkeit eines frühzeitigen oralen Kostaufbaus nach elektiven kolorektalen Resektionen [106-109].

Binderow et al. verglichen bei je 32 Patienten nach konventionellen Resektionen am Ileum und Kolon einen frühzeitigen Kostaufbau mit einem traditionellem Regime, bei dem mit einem Kostaufbau erst nach dem 1. Stuhlgang begonnen wurde. In der Gruppe mit einer frühzeitigen enteralen Ernährung erhielten die Patienten bereits am 1. postoperativen Tag eine reguläre Kost. Die Zeit vom Operationsende bis zum ersten Stuhlgang lag in der Patientengruppe mit forciertem Kostaufbau bei 3,6 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 4,0 Tagen und war somit nicht unterschiedlich. Bei den Patienten mit einem frühzeitigem Kostaufbau lag die Inzidenz des postoperativen Erbrechens bei 45% und die Reinsertion einer Magensonde war in 18,7% notwendig. Bei den Patienten mit traditionellem Kostaufbau

lag das postoperative Erbrechen bei 25% und eine Neuanlage der Magensonde erfolgte in 12,5% [106].

Reissman et al. bestätigten an 161 Patienten, dass eine frühe orale Ernährung nach Resektionen am Dick- und Dünndarm sicher ist. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Magensonde- Reinsertion, Dauer des postoperativen Ileus und Länge der Hospitalisation festgestellt, wenngleich das Erbrechen in der Gruppe mit frühzeitigem Kostaufbau mit 21% vs. 14% geringfügig höher lag. [107]

Ähnliche Ergebnisse legten Ortiz et al. in ihrer randomisierten Studie an je 95 Patienten mit frühzeitigem und traditionellem Kostaufbau nach elektiven konventionellen kolorektalen Resektionen vor. Die Zeit bis zum ersten Stuhlgang war in den Gruppen vergleichbar (4,3 Tage in der früh ernährten Gruppe- Kostaufbau bereits am Abend des Operationstages versus 4,7 Tage in der Kontrollgruppe). Die postoperative Komplikationsrate war ebenso mit 17,3% vs. 19,3% in der Kontrollgruppe vergleichbar [108].

Stewart et al. verglichen nach elektiven konventionellen kolorektalen Resektionen 40 früh enteral ernährte Patienten mit 40 Patienten, bei denen erst nach dem ersten Auftreten von Flatus und Stuhlgang mit einer oralen Kost begonnen wurde. 80% der frühzeitig ernährten Patienten tolerierten eine Schonkost innerhalb von 48 Stunden. Die Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie war hier mit 4 Tagen (Range 2-9) im Vergleich zur Kontrollgruppe von 5 Tagen (Range 2-8) verkürzt [109].

Eine Metaanalyse von 11 Studien an 837 Patienten nach konventionellen magendarmchirurgischen Operationen von Lewis et al. [110] zeigte, dass nach frühzeitiger oraler Ernährung eine Risikoreduktion hinsichtlich des postoperativen Auftretens von Infektionen jeglicher Art erreicht wird. Das relative Risiko lag bei 0,72 (95% Konfidenzintervall: 0,54- 0,98). Eine Risikoreduktion für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach frühem oralen Kostaufbau konnte gezeigt werden. Das relative Risiko lag bei 0,53 (95% Konfidenzintervall:0,26- 1,08) Damit konnte die prinzipielle Sorge um eine Anastomoseninsuffizienz infolge eines zur frühen Kostaufbaus in dieser Metaanalyse wissenschaftlich widerlegt werden.

Diese vorangestellten Studien kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass ein früher oraler Kostaufbau für Patienten nach offenen kolorektalen Resektionen verträglich ist und nicht zu einer Erhöhung der postoperativen Komplikationsrate führt.

Cisaprid ist ein Serotonin- Rezeptor- Agonist, der die Acetylcholinfreisetzung im Plexus myentericus erhöht und somit einen prokinetischen Effekt auf Magen und Dünndarm hat. Mehrere randomisierte klinische Studien überprüften den Einfluss des Prokinetikums auf die Dauer der postoperativen gastrointestinalen Atonie.

Verlinden et al. untersuchten 118 Patienten, bei denen eine postoperative gastrointestinale Atonie für 48-72 Stunden bestand, mit unterschiedlichen Dosierungen von intravenös applizierten Cisaprid (2, 4 oder 8 mg). Patienten, die 2 mal 8 mg Cisaprid erhielten, wiesen eine signifikante Remission der gastrointestinalen Atonie auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass Cisaprid insbesondere in der Behandlung einer prolongierten gastrointestinalen Atonie von Bedeutung ist [111].

Roberts et al. konnten die oben genannten Effekte nicht uneingeschränkt bestätigen. In einer Doppelblindstudie an 14 Patienten nach Kolonoperationen wurden manometrische Untersuchungen am Kolon über median 98 Stunden durchgeführt. Sie bestätigten, dass Cisaprid eine motilitätsteigernde Wirkung auf das Kolon hat. Jedoch bestand keine klinische Relevanz bezüglich Flatus, Peristaltik bei den Patienten [112].

Aufgrund der nachweislich bestehenden positiven Wirkung auf die gastrointestinale Motilität wurde Cisaprid in die hier vorliegenden Studie implementiert. Vom 1. postoperativen Tag an erhielten die alle Patienten 2 mal 20 mg Cisaprid p.o. Wegen verursachender kardialer Arrhythmien wurden Cisaprid- haltige Arzneimittel 2000 vom Markt genommen

Schwenk et al. untersuchten die Toleranz einer frühen enteralen Ernährung nach laparoskopischen und konventionellen kolorektalen Resektionen an 60 Patienten [14]. Aufgrund der besseren Verträglichkeit des Kostaufbaus konnte dieser in der laparoskopischen Gruppe forciert durchgeführt werden und erreichte bereits nach 3,3 Tagen die Stufe 3 (pürierte Kost) im Vergleich zu den konventionell resezierten Patienten nach 5 Tagen. In keinem Fall war eine Reinsertion der Magensonde notwendig. Die maximale Übelkeit, gemessen am visuellen Analogscore, war bei den laparoskopisch resezierten Patienten tendenziell geringer als in der konventionellen Gruppe (22,3 mm vs. 33,7mm). Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass mit der verkürzten postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer und geringeren Inzidenz postoperativer Übelkeit nach laparoskopischen kolorektalen Resektionen auch eine frühzeitigere enterale Ernährung möglich wird.

Badram et al. zeigten an 8 älteren Hochrisikopatienten nach laparoskopisch-assistierten Kolonresektionen, dass mit einem multimodalen Rehabilitationsprogramm, das neben einem frühzeitigen oralen Kostaufbau, eine Periduralanalgesie mit einem Lokalanästhetikum und Opioid und eine forcierte Mobilisation enthielt, eine postoperative gastrointestinale Atonie praktisch nicht evident war. Die mediane orale Flüssigkeitszufuhr am 1. postoperativen Tag lag bei 2500 ml zusammen mit 2-3 Mahlzeiten. Hierbei wurden jedoch keine detaillierten Angaben zur Kost gemacht. 6 Patienten hatten bereits am 1., die beiden anderen Patienten am 2. postoperativen Tag Stuhlgang [23]. 2000 konnte die gleiche Arbeitsgruppe an einer größeren Fallzahl (n=50), ebenso an älteren Hochrisikopatienten, oben genannte Ergebnisse bestätigen. 87% der Patienten hatten eine orale Flüssigkeitszufuhr von >2000 ml und 94% der Patienten Stuhlgang innerhalb von 48 Stunden erreicht [113].

In der hier vorliegenden Studie wurde innerhalb von 3 Tagen der Kostaufbau mit einer Schonkost erreicht (Gruppe mit Periduralanalgesie: nach median 48 Stunden (Range: 40-64 Stunden) und Kontrollgruppe: nach median 56 Stunden (48-64 Stunden)). Das Auftreten von Erbrechen und das postoperative Intervall bis die orale Kost toleriert wurde, waren vergleichbar. Eine Reinsertion der Magensonde war in beiden Gruppen nicht notwendig. Anhand der Ergebnisse konnte bestätigt werden, dass eine frühzeitige orale Ernährung unmittelbar postoperativ unabhängig vom Vorhandensein einer Periduralanalgesie begonnen werden kann, ohne dass mit einer erhöhten Unverträglichkeit, Komplikationsrate oder einer erhöhten Rate von Anastomoseninsuffizienzen gerechnet werden musste.

4.10 Der Einfluss einer Periduralanalgesie bei konventionellen abdominalchirurgischen Eingriffen auf die postoperative gastrointestinale Atonie-klinische Studien

Der Einfluss einer Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer nach konventionellen abdominalchirurgischen Eingriffen wurde in verschiedenen Studien untersucht.

Scheinin et al. untersuchten bei 60 Patienten nach Eingriffen am Kolon die postoperative gastrointestinale Atonie, gemessen vom Zeitintervall vom Operationsende bis zum ersten Abgang von Stuhl und/ oder Luft [16]. Die Patienten wurden in 4 Gruppen von je

15 Patienten randomisiert, Gruppe 1 erhielt bei Bedarf Oxycodon i.m., Gruppe 2 eine Periduralanalgesie mit Bupivacain 0,25% als kontinuierliche Infusion über 48 Stunden, Gruppe 3: diskontinuierliche Gaben von 2-6 mg Morphin/ Tag peridural über 48 Stunden und Gruppe 4: eine kontinuierliche peridurale Morphininfusion (2-6 mg/ Tag) über 48 Stunden. In der Gruppe mit periduralem Bupivacain trat der erste Stuhlgang durchschnittlich am 2. postoperativen Tag und damit 2 Tage als im Vergleich zu den anderen 3 Gruppen am 4. postoperativer Tag auf.

Ahn et al. überprüften mittels Bariumkontrastpassage die postoperative Darmfunktion nach Operationen am linken Kolon und Rektum [114]. Hierbei wies die Gruppe mit lumbarer Periduralanalgesie (L2-L3) (n=16) mit Bupivacain- Einzelgaben (8-15 ml Boli Bupivacain 0,25% für 48 Stunden) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (n=14), die 30- 60 mg Pentazocin i.v. als Analgetikum bei Bedarf erhielt, eine kürzere Bariumtransitzeit von 35 vs. 150 Stunden auf. Wie bei Scheinin et al. [16]. traten auch hier in der Gruppe mit Periduralanalgesie Flatus und Stuhlgang früher auf.

In einer randomisierten Studie an 214 Patienten, die sich grösseren abdominalen Operationen (infrarenaler Aortenersatz, Whipple Operation, duodenumerhaltende Pankreskopfresektion, Magenresektion, Gastrektomie) unterzogen, verglichen Seeling et al. [115] Patienten mit thorakaler kontinuierlicher Periduralanalgesie (Bupivacain 0,25% und Fentanyl 2mg/ml: 6-10ml/ Stunde) für $76 \pm 1,45$ Stunden mit einer Kontrollgruppe, die postoperativ bei Bedarf zwischen 5 und 7,5 mg Piritramid i.v. oder 10 bis 15 mg Piritramid i.m. erhielt. Primär sollte die Studie klären, ob eine Periduralanalgesie Häufigkeit und Schweregrad postoperativer Komplikationen gegenüber einer Opiatanalgesie senken kann. In zweiter Instanz wurde die Analgesiequalität und der Einfluss auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer untersucht. Die Zeit bis zum ersten Stuhlgang war in der Gruppe mit Periduralanalgesie mit $79 (\pm 1,51)$ Stunden kürzer als in der Kontrollgruppe mit $93 (\pm 1,38)$ Stunden. Weiterhin ergab die Auswertung der visuellen Schmerzsores am 1. und am 2. postoperativen Tag in Ruhe und beim maximalen Hustenstoß zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Überlegenheit der Gruppe mit Periduralanalgesie. Die Autoren konnten aber im Gesamtkontext keine Unterschiede in Anzahl und Häufigkeit von postoperativen Komplikationen zwischen den Patienten mit Periduralanalgesie und jenen mit systemischer Opiatapplikation feststellen.

Bredtmann et al. untersuchten 116 Patienten nach kolorektalen Eingriffen in einer prospektiv randomisierten Studie [18]. Bei 57 Patienten wurde postoperativ über 72 Stunden eine thorakale Periduralanalgesie mit Bupivacain 0,25% (Th8- Th10) durchgeführt. Die Kontrollgruppe (n= 59) erhielt 7,5- 15 mg Piritramid oder 50- 100 mg Tramalhydrochlorid i.m. bei Bedarf. Bis zum 4. postoperativen Tag hatten 65% (n= 37) der Patienten mit Periduralanalgesie ihren ersten Stuhlgang im Vergleich zu 29% (n=17) Patienten der Kontrollgruppe. Die Analgesiezufriedenheit wurde mittels visueller Analogscores dokumentiert und war in der Gruppe mit Periduralanalgesie während aller Untersuchungszeitpunkte bis zum 3. postoperativen Tag höher als in der Gruppe mit Opioidanalgesie.

In einer Studie von Wattwil et al. [116] wurde der Einfluss einer Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer nach abdomineller Hysterektomie untersucht. Zur Bestimmung der intestinalen Transitzeit wurden radiopaque Marker verwendet, die von den Patienten am Abend vor der Operation eingenommen wurden. 20 Patienten wurden in die Gruppe mit einer kontinuierlichen Periduralanalgesie randomisiert, die mit Bupivacain 0,25% 8 ml/ Stunde über 26-30 Stunden durchgeführt wurde. Die Punktionshöhe der Periduralkatheter lag bei Th 12- L1. Die Kontrollgruppe (n=20) erhielt intermittierend 5 mg Ketobemidon i.m. Die radiologische Bildgebung zeigte am Abend des 1. postoperativen Tages, dass 55% der Patienten (n= 11) in der Periduralgruppe gegenüber 15% der Patienten (n= 3) der Kontrollgruppe mindestens einen Marker im Rektosigmoidabschnitt aufwiesen. Trotz der verhältnismäßig kurzen Periduralanalgesie von bis zu 30 Stunden, war in der Periduralgruppe das Zeitintervall bis zum ersten Stuhlgang mit 70 (\pm 44) Stunden im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 103 (\pm 26) Stunden deutlich verkürzt. Die Analgesiequalität der Gruppe mit Periduralanalgesie, die ebenso durch visuelle Analogscores beurteilt wurde, war der Ketobemidonetherapie überlegen.

Wallin et al. [89] untersuchten an 30 Patienten nach konventioneller Cholezystektomie die postoperative Darmmotilität mit radiopaqen Markern. 15 Patienten wurden in eine Gruppe mit Periduralanalgesie randomisiert. Die Lokalisation der Periduralkatheter bestand in Höhe Th12- L1. Die Patienten erhielten über 24 Stunden im drei stündlichen Abstand peridurale Injektionen mit 10- 14ml Bupivacain 0,25%. Die Kontrollgruppe erhielt bei Bedarf intramuskuläre Injektionen mit 30- 60 mg Pentazocin. Drei Patienten aus der Gruppe mit Periduralanalgesie wurden wegen einer insuffizienten

Analgesie aus der Studie exkludiert. Die Kolontransitzeit, die als Passage der radiopaquen Marker vom Coecum bis zum Rektum berechnet wurde lag in der Gruppe mit Periduralanalgesie bei 24 (\pm 4) Stunden und in der Vergleichsgruppe bei 26 (\pm 4) Stunden. Die Zeit bis zum ersten Stuhlgang war in beiden Gruppen im Mittel bei 72 Stunden nicht unterschiedlich. Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei kurzdauernder Periduralanalgesie und niedriger Periduralkatheterlokalisierung keine wesentliche Beeinflussung der postoperativen Darmmotilität zu erwarten ist.

2001 wurde von Carli et al. [17] eine prospektiv randomisierte Studie veröffentlicht, die eine thorakale Periduralanalgesie gegen eine postoperative patientenkontrollierte intravenöse Analgesie mit Morphin an 42 Patienten nach kolorektalen Resektionen verglich. Die Höhe der Periduralkatheter lag in Th8-Th9 und es erfolgte eine kontinuierliche Infusion von 4- 14 ml eines Gemisches von Bupivacain 0,1% und Fentanyl 2 μ g/ml über 4 Tage. Bei nicht ausreichender Analgesiequalität erfolgten zusätzliche peridurale Boli mit 0,25%igem Bupivacain. Die Zeit bis zum ersten Flatus und ersten Stuhlgang trat in der Periduralgruppe mit 1,9 (\pm 0,6) Tagen und 3,1 (\pm 1,7) Tagen gegenüber der Kontrollgruppe mit 3,6 (\pm 1,5) Tagen und 4,6 (\pm 1,6) Tagen früher auf ($p < 0,01$). Während der ersten 3 postoperativen Tage war die Periduralanalgesie der systemischen Analgesie mit Morphin überlegen. Die kumulativen visuellen Analogscores (0-100 mm) in Ruhe lagen für die Periduralgruppe im Median bei 7 mm (Range: 2-8 mm), in der Morphingruppe bei 24 mm (Range: 18- 51mm), beim Husten bei 19 mm (Range: 4- 38 mm) bei einer Periduralanalgesie im Vergleich zu 59 mm (Range: 33- 94 mm) unter patientenkontrollierter Analgesie.

In einem Cochrane Review von Jørgensen et al. [20] wurde in einer Metaanalyse an 406 Patienten aus 8 klinisch randomisierten Studien der Vorteil einer Periduralanalgesie dokumentiert. Es handelte sich hierbei um vier Studien mit kolorektalen Resektionen [16, 18, 19, 114], drei mit Hysterektomien [116-118] und eine Studie nach Cholezystektomieeingriffen [89]. Die Punktionshöhe der Periduralanalgesie war in den Studien unterschiedlich. Lediglich in einer Studie war sie thorakal [18], überwiegend wurde eine thorakolumbale Punktionshöhe gewählt. In zwei Studien kam eine lumbale Periduralanalgesie zum Einsatz. Schein et al. gaben keine exakte Punktionshöhe an [16]. Im Vergleich mit einer parenteralen Opioidanalgesie trat bei den Patienten mit einer Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika der erste Stuhlgang im Median 45 Stunden (Konfidenzintervall: 72- 17 Stunden) früher auf. Die zusätzliche Gabe eines periduralen

Opioids zu einem Lokalanästhetikum lieferte eine bessere Schmerzfreiheit als die alleinige Gabe eines Lokalanästhetikums, bezüglich der postoperativen gastrointestinalen Atonie konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Tabelle 11: Randomisierte kontrollierte Studien zur postoperativen Periduralanalgesie (PDA) und systemischen Analgesie nach konventionellen kolorektalen Resektionen (PDA besser+ oder schlechter-)

Autor Jahr	n	Peridural- Katheter- Höhe	Peridural- analgesie (Dauer)	Systemische Analgesie	Gastro- intestinale Atoniedauer
Scheinin 1987 [16]	60	Keine genauen Angaben	-Bupivacain 0,25% kontinuierlich -Morphin kontinuierlich vs. Einzelboli (48h)	Oxycodon i.m.	+
Ahn 1988 [114]	30	L2-L3	-Bupivacain 0,25% Boli (48h)	Pentazocin i.v.	+
Bredtmann 1990 [18]	116	Th8-Th10	-Bupivacain 0,25% kontinuierlich (72h)	-Piritramid i.m. -Tramadol i.m.	+
Carli 2001 [17]	42	Th8-Th9	-Bupivacain 0,1%+ -Fentanyl 2µg/ml Kontinuierlich+ Boli (96h)	Morphin i.v. (PCA)	+

4.11 Der Einfluss der laparoskopischen Operationstechnik in Kombination mit einer Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atonie

In klinischen Studien konnte belegt werden, dass durch die minimal invasive Operationstechnik in der Kolonchirurgie die postoperative gastrointestinale Atonie verkürzt werden kann [21] [14] [102]. Eine effektive Periduralanalgesie führt neben einer fast vollständigen Schmerzfreiheit in dem Bereich der erfassten Dermatome auch zu einer Sympathikolyse viszeraler Efferenzen mit konsekutiver postoperativer Reduktion der gastrointestinalen Atoniedauer [20]. Durch die Kombination einer Periduralanalgesie mit der laparoskopischen Technik und dem möglicherweise synergistischen Effekt beider Verfahren, sollte der bestmögliche positive Einfluss auf die Reduktion der gastrointestinalen Atonie gegeben sein.

Bardram et al. [23] konnten in einer Pilotstudie zeigen, dass die Kombination von laparoskopischer Technik, Periduralanalgesie und forciertem Kostaufbau bei elektiven Kolonresektionen zu einer deutlich reduzierten gastrointestinalen Atoniedauer führt. Hierfür wurden acht ältere Hochrisiko-Patienten (medianes Alter 78 Jahre) nach elektiven Kolonresektionen untersucht. Ein Periduralkatheter wurde in Höhe Th7- Th9 platziert, über den bereits intraoperativ eine kontinuierliche Periduralanalgesie mit Bupivacain 0,5% 4ml/h erfolgte und postoperativ mit Bupivacain 0,25% 4ml/h für insgesamt 48 Stunden fortgesetzt wurde. Bereits am Op- Tag wurde der orale Kostaufbau mit einer Proteinlösung begonnen. Weiterhin erfolgte eine forcierte Mobilisation der Patienten. Am 1. postoperativen Tag wurden die acht Patienten im Median 6 Stunden und am 2. postoperativen Tag 8 Stunden außerhalb des Bettes mobilisiert. Eine postoperative gastrointestinale Atonie wurde praktisch nicht festgestellt. Sechs Patienten hatten bereits am 1. postoperativen Tag Stuhlgang, und zwei am 2. postoperativen Tag.

In einer weiteren unkontrollierten Studie von Bardram et al. [113] wurden konsekutiv 50 Hochrisiko- Patienten mit einem medianen Alter von 81 Jahren zu laparoskopischen Kolonresektionen untersucht. Bei 11 Patienten musste zu einem offenen Verfahren konvertiert werden. Eine Periduralanalgesie mit Bupivacain 0,25% 4ml/h wurde für 48 Stunden postoperativ aufrecht erhalten. Zusätzlich erhielten die Patienten 12-stündlich 20 mg Tenoxicam oder 2 g Paracetamol. Opiate wurden nicht routinemäßig angewendet. Des Weiteren wurde ein forciertes postoperatives Kostaufbau durchgeführt, der eine Flüssigkeitsaufnahme von bis zu 1000 ml und zusätzlich 2 Proteindrinks am

Operationstag umfasste. Darüber hinaus erhielten die Patienten vom ersten postoperativen Tag an feste Nahrung und 4 Proteindrinks. Eine forcierte Mobilisation, wie bei der bereits genannten Pilotstudie, wurde auch hier durchgeführt. 34 Patienten der 39 laparoskopisch operierten Patienten hatten innerhalb der ersten 48 Stunden ihren ersten Stuhlgang. Ebenso viele Patienten wiesen über eine Flüssigkeitsaufnahme von mehr als 2000 ml/ Tag auf. Aufgrund des multimodalen perioperativen Konzeptes und der fehlenden Kontrollgruppe war es jedoch nicht möglich, einzelne Faktoren für diese positiven Ergebnisse zu identifizieren.

In der hier vorliegenden Studie konnte diese erhebliche Verkürzung der gastrointestinalen Atoniedauer durch eine Periduralanalgesie mit Ropivacain bei laparoskopischen Sigmaresektionen nicht reproduziert werden. Trotz einer 48-stündigen postoperativen Periduralanalgesie lag das Zeitintervall zum ersten Stuhlgang bei den Patienten mit Periduralanalgesie im Median bei 53,5 Stunden (32- 127 Stunden) im Vergleich zu 77 Stunden (31-99 Stunden) in der Kontrollgruppe. Aus diesen Daten lässt sich für eine thorakale Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika bei laparoskopischen Kolonresektionen lediglich eine tendenzielle Verkürzung hinsichtlich der gastrointestinalen Atoniedauer ableiten.

Die Reduktion der postoperativen gastrointestinalen Atonie bei konventionellen Kolonresektionen durch eine mit Lokalanästhetika geführte thorakale Periduralanalgesie [20] konnte hiermit bei laparoskopischen Eingriffen nicht bestätigt werden. Eine mögliche Ursache dieser Wirkung kann mit dem geringeren Operationstrauma bei laparoskopischen Eingriffen in Verbindung stehen [22]. Eine weitere Begründung kann in der gewählten tief thorakalen Periduralanalgesie (Th9- Th12) liegen, die für eine effektive Sympathikolyse der viszeralen Efferenzen nicht ausreicht.

Ein Vergleich der hier vorliegenden Arbeit mit den Studienergebnissen von Bardram et al. [23, 113] ist aufgrund der unterschiedlichen postoperativen Behandlungsprotokolle hinsichtlich der Mobilisation und enteralen Kostaufbaus erschwert. Der Einfluss der Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer bei laparoskopischen Kolonresektionen sollte weiterhin in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Eine perioperative thorakale Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika und Opiaten führt nach kolorektalen Eingriffen im Vergleich zu einer patientenkontrollierten Analgesie mit Opioiden zu einer effizienteren Analgesiekontrolle [119]. Durch den Einsatz periduraler Lokalanästhetika nach konventionellen kolorektalen Resektionen wird durch eine Sympathikolyse der viszeralen Efferenzen eine Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer erreicht [20]. Minimal- invasive kolorektale Resektionen zeigen im Vergleich zur konventionellen Operationstechnik eine schnellere Rekonvaleszenz und reduzieren ebenso die gastrointestinale Atoniedauer [22]. Zum Einfluss der Periduralanalgesie bei laparoskopischen kolorektalen Resektionen auf die frühe postoperative Phase lagen bisher nur Daten aus nicht- kontrollierten Studien vor.

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité Campus Mitte, wurde in einer kontrollierten randomisierten Studie untersucht, ob durch den Einsatz einer perioperativen kontinuierlichen Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika eine Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer nach laparoskopischen Sigmaresektionen erreicht werden kann.

20 Patienten konnten unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden. Die beiden Gruppen wiesen hinsichtlich des Alters, Geschlechtes, ASA- Klassifikation und Body- Mass- Index keine Unterschiede auf. In der Gruppe mit Periduralanalgesie war am Operationstag und vom 1. bis 2- postoperativen Tag der Morphinverbrauch im Median niedriger. Die Analgesiequalität gemessen mit dem visuellen Analogscore in Ruhe und während des Hustens war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar. Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigten eine Verkürzung des Intervalls vom Operationsende bis zum ersten Flatus für die Gruppe mit Periduralanalgesie, das im Median bei 30 Stunden (Range: 18- 41 Stunden) lag im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 46,5 Stunden (Range 29- 80 Stunden). Das Zeitintervall zum ersten Stuhlgang lag bei den Patienten mit Periduralanalgesie im Median bei 54 Stunden (Range: 32- 127 Stunden) im Vergleich zu 77 Stunden (Range: 31-99 Stunden) in der Kontrollgruppe. Eine Verkürzung der postoperativen gastrointestinalen Atoniedauer durch eine Periduralanalgesie konnte somit nicht bestätigt werden. Innerhalb von 3 Tagen wurde bei den Patienten ein Kostaufbau mit einer Schonkost erreicht (Gruppe mit Periduralanalgesie: nach median 48

Stunden (Range: 40-64 Stunden) und in der Kontrollgruppe nach median 56 Stunden (Range: 48-64 Stunden).

Somit führte der zusätzliche Aufwand einer perioperativen thorakalen Periduralanalgesie bei der laparoskopischen Sigmaresektionen zu keinen wesentlichen klinisch relevanten Vorteilen. Der Einfluss der Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atoniedauer bei laparoskopischen Kolonresektionen sollte weiterhin in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden.

6. Bibliographie

1. Schwenk, W., et al., *[Changes in perioperative treatment for elective colorectal resections in Germany 1991 and 2001/2002]*. Zentralbl Chir, 2003. 128(12): p. 1086-92.
2. Bärlehner, E., *Laparoskopische kolorektale Chirurgie in Deutschland- Ergebnisse einer Umfrage*. Chir Gastroenterol, 2001. 17: p. 1-3.
3. Schneider, C., Mitglied der Studiengruppe kolorektale Karzinome, *Multicenterstudie Laparoskopische Kolorektale Chirurgie Deutschland, Daten aus dem Jahr 2003*. 2008, mündliche Mitteilung.
4. Steinbrook, R.A., *Epidural anesthesia and gastrointestinal motility*. Anesth Analg, 1998. 86(4): p. 837-44.
5. Scharfenberg, M., et al., *"Fast-track" rehabilitation after colonic surgery in elderly patients--is it feasible?* Int J Colorectal Dis, 2007. 22(12): p. 1469-74.
6. Baig, M.K. and S.D. Wexner, *Postoperative ileus: a review*. Dis Colon Rectum, 2004. 47(4): p. 516-26.
7. Holte, K. and H. Kehlet, *Postoperative ileus: a preventable event*. Br J Surg, 2000. 87(11): p. 1480-93.
8. Bueno, L., J. Fioramonti, and R. Garcia-Villar, *Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000. 278(5): p. G670-6.
9. Kalf, J.C., et al., *Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus*. Ann Surg, 1998. 228(5): p. 652-63.
10. Schwarz, N.T., et al., *Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus*. Gastroenterology, 2001. 121(6): p. 1354-71.
11. Holte, K. and H. Kehlet, *Postoperative ileus: progress towards effective management*. Drugs, 2002. 62(18): p. 2603-15.
12. Kurz, A. and D.I. Sessler, *Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies*. Drugs, 2003. 63(7): p. 649-71.
13. Livingston, E.H. and E.P. Passaro, Jr., *Postoperative ileus*. Dig Dis Sci, 1990. 35(1): p. 121-32.
14. Schwenk, W., et al., *Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding*. Langenbecks Arch Surg, 1998. 383(1): p. 49-55.
15. Liu, S., R.L. Carpenter, and J.M. Neal, *Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome*. Anesthesiology, 1995. 82(6): p. 1474-506.

16. Scheinin, B., R. Asantila, and R. Orko, *The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 1987. 31(2): p. 161-4.
17. Carli, F., J.L. Trudel, and P. Belliveau, *The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial*. Dis Colon Rectum, 2001. 44(8): p. 1083-9.
18. Bredtmann, R.D., et al., *Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study*. Br J Surg, 1990. 77(6): p. 638-42.
19. Riwar, A., B. Schar, and U. Grotzinger, *[Effect of continuous postoperative analgesia with peridural bupivacaine on intestinal motility following colorectal resection]*. Helv Chir Acta, 1992. 58(5): p. 729-33.
20. Jorgensen, H., et al., *Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD001893.
21. Lacy, A.M., et al., *Short-term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer*. Surg Endosc, 1995. 9(10): p. 1101-5.
22. Schwenk, W., et al., *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD003145.
23. Bardram, L., et al., *Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation*. Lancet, 1995. 345(8952): p. 763-4.
24. Larsen, R., *Anästhesie*. 1995, München: Urban und Schwarzenberg.
25. Lehmann, K.A., *[Patient-controlled analgesia in treatment of postoperative pain]*. Zentralbl Chir, 1995. 120(1): p. 1-15.
26. Condon, R.E., et al., *Resolution of postoperative ileus in humans*. Ann Surg, 1986. 203(5): p. 574-81.
27. Woods, J.H., et al., *Postoperative ileus: a colonic problem?* Surgery, 1978. 84(4): p. 527-33.
28. Milsom, J.W., et al., *Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 2001. 44(1): p. 1-8; discussion 8-9.
29. Braga, M., et al., *Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome*. Ann Surg, 2002. 236(6): p. 759-66; discussion 767.
30. Luckey, A., E. Livingston, and Y. Tache, *Mechanisms and treatment of postoperative ileus*. Arch Surg, 2003. 138(2): p. 206-14.

31. Prasad, M. and J.B. Matthews, *Deflating postoperative ileus*. Gastroenterology, 1999. 117(2): p. 489-92.
32. Seeling, W., Rockemann, M., *Beeinflusst die Schmerztherapie postoperative Morbidität und Letalität*. Der Schmerz, 1993. 7: p. 85-97.
33. Böhm, B., J.W. Milsom, and V.W. Fazio, *Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery*. Arch Surg, 1995. 130(4): p. 415-9.
34. Sarna, S.K., *Myoelectric correlates of colonic motor complexes and contractile activity*. Am J Physiol, 1986. 250(2 Pt 1): p. G213-20.
35. Waldhausen, J.H., et al., *Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of recovery after laparotomy*. Ann Surg, 1990. 211(6): p. 777-84; discussion 785.
36. Tolleson, P.O., J. Cassuto, and G. Rimback, *Patterns of propulsive motility in the human colon after abdominal operations*. Eur J Surg, 1992. 158(4): p. 233-6.
37. Graber, J.N., et al., *Relationship of duration of postoperative ileus to extent and site of operative dissection*. Surgery, 1982. 92(1): p. 87-92.
38. Rennie, J.A., et al., *Neural and humoral factors in postoperative ileus*. Br J Surg, 1980. 67(10): p. 694-8.
39. Sarna, S.K., *Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (2)*. Dig Dis Sci, 1991. 36(7): p. 998-1018.
40. Guyton, A., C., Hall, J.E., *General principles of gastrointestinal function- motility, nervous control and blood circulation.*, in *Textbook of medical physiology*. 10th ed., Saunders, WB, 2000: Philadelphia. p. 793- 802.
41. Vaupel, P., Schmidt, R-F, Lang, F, Thews, G editors, *Physiologie des Menschen*. 2005, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin Verlag.
42. Holzer, P., et al., *The gut as a neurological organ*. Wien Klin Wochenschr, 2001. 113(17-18): p. 647-60.
43. Szurszewski, J.H., *A migrating electric complex of canine small intestine*. Am J Physiol, 1969. 217(6): p. 1757-63.
44. Lang, I.M., S.K. Sarna, and R.E. Condon, *Generation of phases I and II of migrating myoelectric complex in the dog*. Am J Physiol, 1986. 251(2 Pt 1): p. G201-7.
45. Huizinga, J.D., T.L. Robinson, and L. Thomsen, *The search for the origin of rhythmicity in intestinal contraction; from tissue to single cells*. Neurogastroenterol Motil, 2000. 12(1): p. 3-9.
46. Ward, S.M. and K.M. Sanders, *Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation*. Anat Rec, 2001. 262(1): p. 125-35.

47. Kasperek, M.S., M. E. Kreis, et al. (2003). "[Postoperative ileus: part I (experimental results)]." *Zentralbl Chir* 128(4): 313-9., et al., [*Postoperative ileus: part I (experimental results)*]. *Zentralbl Chir*, 2003. 128(4): p. 313-9.
48. Resnick, J., D.A. Greenwald, and L.J. Brandt, *Delayed gastric emptying and postoperative ileus after nongastric abdominal surgery: part I*. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(5): p. 751-62.
49. Castex, N., et al., *Role of 5-HT3 receptors and afferent fibers in the effects of mast cell degranulation on colonic motility in rats*. *Gastroenterology*, 1994. 107(4): p. 976-84.
50. Kreiss, C., et al., *COX-2 dependent inflammation increases spinal Fos expression during rodent postoperative ileus*. *Gut*, 2003. 52(4): p. 527-34.
51. Maubach, K.A. and D. Grundy, *The role of prostaglandins in the bradykinin-induced activation of serosal afferents of the rat jejunum in vitro*. *J Physiol*, 1999. 515 (Pt 1): p. 277-85.
52. Birder, L.A. and W.C. de Groat, *Increased c-fos expression in spinal neurons after irritation of the lower urinary tract in the rat*. *J Neurosci*, 1992. 12(12): p. 4878-89.
53. Kalff, J.C., et al., *Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents*. *Gastroenterology*, 2000. 118(2): p. 316-27.
54. De Winter, B.Y., et al., *Effect of adrenergic and nitrenergic blockade on experimental ileus in rats*. *Br J Pharmacol*, 1997. 120(3): p. 464-8.
55. Yoshida, S., et al., *Effect of surgical stress on endogenous morphine and cytokine levels in the plasma after laparoscopic or open cholecystectomy*. *Surg Endosc*, 2000. 14(2): p. 137-40.
56. Brix-Christensen, V., et al., *Endogenous morphine is produced in response to cardiopulmonary bypass in neonatal pigs*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000. 44(10): p. 1204-8.
57. Lowman, R.M., *The potassium depletion states and postoperative ileus. The role of the potassium ion*. *Radiology*, 1971. 98(3): p. 691-4.
58. Holte, K., N.E. Sharrock, and H. Kehlet, *Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess*. *Br J Anaesth*, 2002. 89(4): p. 622-32.
59. Mythen, M.G. and A.R. Webb, *Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery*. *Arch Surg*, 1995. 130(4): p. 423-9.
60. Lobo, D.N., et al., *Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. 359(9320): p. 1812-8.

61. Nisanevich, V., et al., *Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery*. *Anesthesiology*, 2005. 103(1): p. 25-32.
62. Holte, K., et al., *Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study*. *Br J Anaesth*, 2007. 99(4): p. 500-8.
63. Person, B. and S.D. Wexner, *The management of postoperative ileus*. *Curr Probl Surg*, 2006. 43(1): p. 6-65.
64. Disbrow, E.A., H.L. Bennett, and J.T. Owings, *Effect of preoperative suggestion on postoperative gastrointestinal motility*. *West J Med*, 1993. 158(5): p. 488-92.
65. Tusek, D.L., et al., *Guided imagery: a significant advance in the care of patients undergoing elective colorectal surgery*. *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(2): p. 172-8.
66. Benninghoff, A.D., Detlev, *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. 2004: Urban & Fischer Bei Elsevier. 888.
67. Fotiadis, R.J., et al., *Epidural analgesia in gastrointestinal surgery*. *Br J Surg*, 2004. 91(7): p. 828-41.
68. Johansson, K., et al., *Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow*. *Br J Surg*, 1988. 75(1): p. 73-6.
69. Gould, T.H., et al., *Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow*. *Br J Anaesth*, 2002. 89(3): p. 446-51.
70. Holte, K. and H. Kehlet, *Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage*. *Reg Anesth Pain Med*, 2001. 26(2): p. 111-7.
71. Thorn, S.E., M. Wattwil, and I. Naslund, *Postoperative epidural morphine, but not epidural bupivacaine, delays gastric emptying on the first day after cholecystectomy*. *Reg Anesth*, 1992. 17(2): p. 91-4.
72. Thoren, T. and M. Wattwil, *Effects on gastric emptying of thoracic epidural analgesia with morphine or bupivacaine*. *Anesth Analg*, 1988. 67(7): p. 687-94.
73. Kaneko, M., et al., *Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats*. *Anesthesiology*, 1994. 80(1): p. 137-50.
74. Kehlet, H. and J.B. Dahl, *The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment*. *Anesth Analg*, 1993. 77(5): p. 1048-56.
75. Tejwani, G.A., A.K. Rattan, and J.S. McDonald, *Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine*. *Anesth Analg*, 1992. 74(5): p. 726-34.
76. Kehlet, H., M. Werner, and F. Perkins, *Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain?* *Drugs*, 1999. 58(5): p. 793-7.

77. Liu, S.S., et al., *Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery*. *Anesthesiology*, 1995. 83(4): p. 757-65.
78. Scott, D.B., et al., *Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine*. *Anesth Analg*, 1989. 69(5): p. 563-9.
79. Zaric, D., et al., *The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers: a double-blind study*. *Reg Anesth*, 1996. 21(1): p. 14-25.
80. Schug, S.A., et al., *Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery*. *Br J Anaesth*, 1996. 76(4): p. 487-91.
81. Etches, R.C., et al., *Continuous epidural ropivacaine 0.2% for analgesia after lower abdominal surgery*. *Anesth Analg*, 1997. 84(4): p. 784-90.
82. Kampe, S., et al., *Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanil after total hip replacement*. *Anesth Analg*, 1999. 89(2): p. 395-8.
83. Pouzeratte, Y., et al., *Patient-controlled epidural analgesia after abdominal surgery: ropivacaine versus bupivacaine*. *Anesth Analg*, 2001. 93(6): p. 1587-92, table of contents.
84. Liu, S.S., et al., *Comparison of three solutions of ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia*. *Anesthesiology*, 1999. 90(3): p. 727-33.
85. Wulf, H., *[Epidural analgesia in postoperative pain therapy. A review]*. *Anaesthesist*, 1998. 47(6): p. 501-10.
86. Schwenk, W., *"Fast-track"-Rehabilitation in der elektiven Kolonchirurgie-Grundlagen und klinische Ergebnisse*. 2005, Bremen: UNI-MED Verlag AG.
87. Scott, A.M., et al., *Thoracic versus lumbar epidural anesthesia's effect on pain control and ileus resolution after restorative proctocolectomy*. *Surgery*, 1996. 120(4): p. 688-95; discussion 695-7.
88. Wu, C.L., et al., *Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis*. *Anesthesiology*, 2005. 103(5): p. 1079-88; quiz 1109-10.
89. Wallin, G., et al., *Failure of epidural anesthesia to prevent postoperative paralytic ileus*. *Anesthesiology*, 1986. 65(3): p. 292-7.
90. Schwenk, W. and J.M. Muller, *[What is "Fast-track"-surgery?]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005. 130(10): p. 536-40.
91. Jage, J., *Perioperative Schmerztherapie beim Erwachsenen*. *Der Schmerz*, 1993. 7: p. 140-153.

92. Bagnol, D., et al., *Cellular localization and distribution of the cloned mu and kappa opioid receptors in rat gastrointestinal tract*. Neuroscience, 1997. 81(2): p. 579-91.
93. Hammas, B., S.E. Thorn, and M. Wattwil, *Propofol and gastric effects of morphine*. Acta Anaesthesiol Scand, 2001. 45(8): p. 1023-7.
94. Kaufman, P.N., et al., *Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit*. Gastroenterology, 1988. 94(6): p. 1351-6.
95. Frantzides, C.T., et al., *Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period*. Am J Surg, 1992. 163(1): p. 144-8; discussion 148-9.
96. Cali, R.L., et al., *Effect of Morphine and incision length on bowel function after colectomy*. Dis Colon Rectum, 2000. 43(2): p. 163-8.
97. Frantzides, C.T., et al., *Effects of morphine on colonic myoelectric and motor activity in subhuman primates*. Am J Physiol, 1990. 258(2 Pt 1): p. G247-52.
98. Delaney, C.P., et al., *Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, mu opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery*. Dis Colon Rectum, 2005. 48(6): p. 1114-25; discussion 1125-6; author reply 1127-9.
99. de Jonge, W.J., et al., *Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice*. Gastroenterology, 2003. 125(4): p. 1137-47.
100. Schippers, E., et al., *Return of interdigestive motor complex after abdominal surgery. End of postoperative ileus?* Dig Dis Sci, 1991. 36(5): p. 621-6.
101. Davies, W., et al., *Laparoscopic colectomy shortens postoperative ileus in a canine model*. Surgery, 1997. 121(5): p. 550-5.
102. Milsom, J.W., et al., *A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report*. J Am Coll Surg, 1998. 187(1): p. 46-54; discussion 54-5.
103. Wolff, B.G., et al., *Elective colon and rectal surgery without nasogastric decompression. A prospective, randomized trial*. Ann Surg, 1989. 209(6): p. 670-3; discussion 673-5.
104. Nathan, B.N. and J.A. Pain, *Nasogastric suction after elective abdominal surgery: a randomised study*. Ann R Coll Surg Engl, 1991. 73(5): p. 291-4.
105. Cheatham, M.L., et al., *A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy*. Ann Surg, 1995. 221(5): p. 469-76; discussion 476-8.
106. Binderow, S.R., et al., *Must early postoperative oral intake be limited to laparoscopy?* Dis Colon Rectum, 1994. 37(6): p. 584-9.

107. Reissman, P., et al., *Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial.* Ann Surg, 1995. 222(1): p. 73-7.
108. Ortiz, H., P. Armendariz, and C. Yarnoz, *Is early postoperative feeding feasible in elective colon and rectal surgery?* Int J Colorectal Dis, 1996. 11(3): p. 119-21.
109. Stewart, B.T., et al., *Early feeding after elective open colorectal resections: a prospective randomized trial.* Aust N Z J Surg, 1998. 68(2): p. 125-8.
110. Lewis, S.J., et al., *Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials.* Bmj, 2001. 323(7316): p. 773-6.
111. Verlinden, M., et al., *Treatment of postoperative gastrointestinal atony.* Br J Surg, 1987. 74(7): p. 614-7.
112. Roberts, J.P., et al., *Effect of cisapride on distal colonic motility in the early postoperative period following left colonic anastomosis.* Dis Colon Rectum, 1995. 38(2): p. 139-45.
113. Bardram, L., P. Funch-Jensen, and H. Kehlet, *Rapid rehabilitation in elderly patients after laparoscopic colonic resection.* Br J Surg, 2000. 87(11): p. 1540-5.
114. Ahn, H., et al., *Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility.* Br J Surg, 1988. 75(12): p. 1176-8.
115. Seeling, W., et al., *[No reduction in postoperative complications by the use of catheterized epidural analgesia following major abdominal surgery].* Anaesthetist, 1990. 39(1): p. 33-40.
116. Wattwil, M., et al., *Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy.* Anesth Analg, 1989. 68(3): p. 353-8.
117. Asantila, R., P. Eklund, and P.H. Rosenberg, *Continuous epidural infusion of bupivacaine and morphine for postoperative analgesia after hysterectomy.* Acta Anaesthesiol Scand, 1991. 35(6): p. 513-7.
118. Thoren, T., et al., *Effects of epidural bupivacaine and epidural morphine on bowel function and pain after hysterectomy.* Acta Anaesthesiol Scand, 1989. 33(2): p. 181-5.
119. Gendall, K.A., et al., *The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery.* Colorectal Dis, 2007. 9(7): p. 584-98; discussion 598-600.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. med. J. M. Müller, als Direktor der Klinik für Allgemein- Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Campus Charité Mitte, für die Ermöglichung einer Doktorarbeit innerhalb seiner Klinik bedanken.

Herrn Professor Dr. med. W. Schwenk danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas. Ohne seine letztendliche Unterstützung wäre der Abschluss der Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. J. Neudecker, der mich in all den Jahren am Fortgang der Arbeit fachlich kompetent und mit konstruktivem Rat unterstützte.

Ich danke meinem Bruder Hubertus und seiner Frau Lisa sowie meinen Freunden Ana, Robert und Jürgen, die mich unermüdlich ermutigt haben, die Arbeit fertig zu stellen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Silke Pietsch, geboren am 02.08.1974 in Görlitz, an Eides Statt, die vorliegende Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.) mit dem Titel:

„Der Einfluss der thorakalen Periduralanalgesie auf die postoperative gastrointestinale Atonie nach laparoskopischen Sigmaresektionen“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 25.06.10

Silke Pietsch

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.