Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Klinik der Universität Augsburg

Direktor Prof. Dr. med. Axel R. Heller

Enterale Ernährung von Intensivpatienten: Ein Vergleich zwischen Bolusapplikation und kontinuierlicher Gabe

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Kazik
aus Augsburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Helmuth Forst
Mitberichterstatter:	PD Dr. Thomas Weig
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Ulrich Jaschinski
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	25.05.2022

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS: 6

1. EINLEITUNG 9

1.1 Studienrationale 9
1.2 Beschreibung und Anatomie des Gastrointestinaltraktes (GIT) 10
1.3 Das Immunsystem des Darms 12
1.4 Das Mikrobiom 13
1.5 Aufbau der intestinalen Barriere 15
1.6 Vom Mikrobiom zum Pathobiom beim kritisch kranken Patienten 16
1.6.1 Polypharmazie und Darmfunktion 16
1.6.2 Nahrungskarenz und Darmfunktion 18
1.7 Der Darm als Motor des Multiorganversagens (MODS) 18
1.7.1 Pathogenese des intestinalen MODS 18
1.7.2 Hypothesen zur Prävention der intestinalen Dysfunktion durch die enterale Ernährung und weitere Maßnahmen 22
1.8 Der Stressstoffwechsel 23
1.8.1 Die Phasen des Stressstoffwechsels 24
1.8.2 Hormonelle und metabolische Mechanismen des Stressstoffwechsels 25
1.8.3 Veränderung und Bedeutung des Blutzuckerprofils beim kritisch kranken Patienten 26
1.9 Ernährung: Wann und wie? 27
1.9.1 Enterale versus parenterale Ernährung 27
1.9.2 Frühe versus späte Ernährung 29

2. MATERIAL UND METHODEN 31

2.1 Ethik und Interessenkonflikte 31
2.2 Studiendesign: Prospektive randomisierte Pilotstudie 31
2.2.1 Größe der Studienpopulation 31
2.2.2 Randomisierung 31
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien 31
2.2.4 Beobachtungszeitraum und Abbruchkriterien 32
2.2.5 Primäre und sekundäre Endpunkte 32
2.2.6 HbA1c 33
2.2.7 Nasogastrale Sonde und Ernährungspumpe 33
2.3 Bestimmung des Kalorienziels 33
2.4 Ernährungslösung 35
2.5 Durchführung der Ernährung 36
2.5.1 Ernährungsaufbau der kontinuierlichen Gruppe 36
2.5.2 Ernährungsaufbau der Bolusgruppe 37
2.6 Blutzucker und Insulin 37
2.7 Okklusionsprophylaxe und prokinetische Maßnahmen 38
2.8 Statistische Auswertung 38

3. ERGEBNISSE 39

3.1 Beobachtungszeitraum und Ausschluss 39
3.2 Fachrichtung 40
3.3 Beschreibung des Studienkollektives: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, SAPS II, TISS 28, Diabetes mellitus Typ 2, HbA1c, Ernährungsziel 41
3.3.1 Alter der Studienpopulation 42
3.3.2 Geschlechterverteilung 42
3.3.3 Größe, Gewicht, BMI 42
3.3.4 SAPS II und TISS 28 42
3.3.5 Diabetes mellitus Typ 2 und HbA1c 43
3.3.6 Ernährungsziel 43
3.4 Beschreibung des Studienkollektivs: Tod, Ziel erreicht, Stuhlgang, Beatmungsdauer, Intensivtage, Krankenhausverweildauer 44
3.4.1 Tod 44

3.4.2 Ernährungsziel erreicht und dafür nötige Tage *45*
3.4.3 Tage bis zum ersten Stuhlgang *45*
3.4.4 Beatmungsdauer, Intensivtage und Krankenhausverweildauer *46*
3.5 Auswertung der Blutzuckerwerte 46
3.5.1 Auswertung der Blutzuckermittelwerte *47*
3.5.2 Auswertung der Blutzuckermaximalwerte *51*
3.5.3 Auswertung der Blutzuckerminimalwerte *54*
3.5.4 Hypoglykämie *56*
3.6 Insulin 57
3.7 Noradrenalin 57
3.8 Reflux 57
3.9 Prokinetische Maßnahmen 58
3.10 Lage der nasogastralen Sonde 58
4. DISKUSSION 59
5. ZUSAMMENFASSUNG 70
6. DANKSAGUNGEN 72
7. TABELLEN UND ABBILDUNGEN 74
7.1 Tabellen 74
7.2 Abbildungen 75
8. LITERATURVERZEICHNIS 77

Abkürzungsverzeichnis:

ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
AS	Aminosäure
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BolverCon	Bolus versus Continuous
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
d	Tag
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
etc.	et cetera
ESICM	European Society of Intensive Care Medicin
et al.	et alii (= und andere)
EW	Eiweiß
FFA	freie Fettsäuren
Fhp	Fresubin HP Energy
FiO2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GALT	gut-associated lymphoid tissue
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
HbA1c	Teil des Hämoglobin A an dem Glucose gebunden ist
HDL	High-Density Lipoprotein
HGP	hepatische Glucoseproduktion
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1

HP	High Protein
IE	Internationale Einheit
IFN-γ	Interferon γ
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KH	Kohlenhydrate
KHK	koronare Herzerkrankung
kont.	kontinuierlich
l	Liter
LDL	Low-Density Lipoprotein
m	männlich
min	Minute
ML	Messlöffel
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MODS	Multiple Organ Dysfunktion Syndrom
mol	Mol
n	Anzahl
NUTRIC Score	Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) score
p	Signifikanzwert
PCx	perkutaner Stichtest
PE	parenterale Ernährung
PPI	Protonenpumpenhemmer
S2k	konsensbasierte Leitlinie
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SCFA	short-chain fatty acid
SNS	sympathisches Nervensystem
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle

TG	Triglyceride
TISS 28	Therapeutic Intervention Scoring System (bestehend aus 28 Items)
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
UNIKA-T	Universitäres Zentrum für Gesundheitswissenschaften am Klinikum Augsburg
VAP	ventilatorassoziierte Pneumonie
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer

1. Einleitung

1.1 Studienrationale

Die Ernährung kritisch kranker Patienten, insbesondere im perioperativen Setting, ist ein viel diskutiertes Thema. Aktuelle Leitlinien differieren – Amerika vs. Europa – und unterschiedliche Erkrankungsphasen werden in diesen Empfehlungen oft nicht diskutiert.
Bisherige klinische Studien untersuchten sowohl die Menge als auch die Zusammensetzung der Ernährung. Weitere Diskussionen gibt es über den Zeitpunkt und den Ernährungsmodus (parenteral vs. enteral vs. Kombinationen aus beiden). Die Auswirkung auf den Blutzuckerspiegel, der vor allem bei der parenteralen Ernährung schwierig einzustellen ist, wurde bisher in nahezu keiner Studie untersucht.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, im Sinne einer prospektiven Pilotstudie zu untersuchen, ob mit einer Bolusapplikation der enteralen Ernährung das angestrebte Kalorienziel schneller erreicht werden kann als mit einer kontinuierlichen Gabe (primärer Endpunkt).
Ferner untersuchten wir den Einfluss der zwei Formen der Nahrungsapplikation auf die Serumglukosekonzentration.
Außerdem wurden die gastrointestinale Verträglichkeit im Hinblick auf Reflux, Dauer bis zum ersten Stuhlgang und Stuhlfrequenz, sowie Eckdaten, wie Kreislaufstabilität, Beatmungsdauer, Intensivtage und Krankenhausverweildauer analysiert (sekundäre Endpunkte).

Entsprechend des Vergleichs „Bolus versus Continuous“ erhielt die Studie den Namen „BolverCon-Studie“.

1.2 Beschreibung und Anatomie des Gastrointestinaltraktes (GIT)

Der menschliche Gastrointestinaltrakt stellt mit einer Oberfläche von ungefähr 200 – 300 m^2 das größte menschliche Organ dar, das mit der Umwelt in Kontakt steht (Druml 2018; Schorghuber & Fruhwald 2018) und beherbergt die größte Ansammlung an Nervenzellen außerhalb des zentralen Nervensystems (Fruhwald et al. 2008).

Der Darm kann darüber hinaus nicht losgelöst vom menschlichen Mikrobiom betrachtet werden. Er dient mehr als 1000 verschiedenen Mikroorganismen als „Wirt“. Der Mensch lebt mit dem Mikrobiom in Symbiose und seine Vielfalt und Homöostase sind entscheidend für das menschliche Wohlbefinden und seine Gesundheit (Cresci & Bawden 2015).

Der GIT erstreckt sich von der Mundhöhle bis zum Anus und wird in den Kopf- und Rumpfdarm unterteilt. Der Kopfdarm umfasst die Mundhöhle und den Pharynx. Zum Rumpfdarm gehören der Ösophagus, der Magen, der Dünndarm mit Duodenum, Jejunum und Ileum, das Zäkum mit der Appendix vermiformis, das Kolon, bestehend aus Colon ascendes, Colon transversum, Colon descendes und Colon sigmoideum, das Rectum und der Analkanal. Neben den Magen- und Darmdrüsen werden auch die Speicheldrüsen, das Pankreas und die Leber als anhängende Drüsen zum GIT gezählt.

Der Wandaufbau des GIT ist in allen Abschnitten vergleichbar, die Unterschiede sind gering.
Die Wand wird von vier Schichten gebildet:

- Tunica mucosa
- Tela submucosa
- Tunica muscularis
- Tunica adventitia (extra- und retroperitoneal) bzw. Tunica serosa (intraperitoneal)

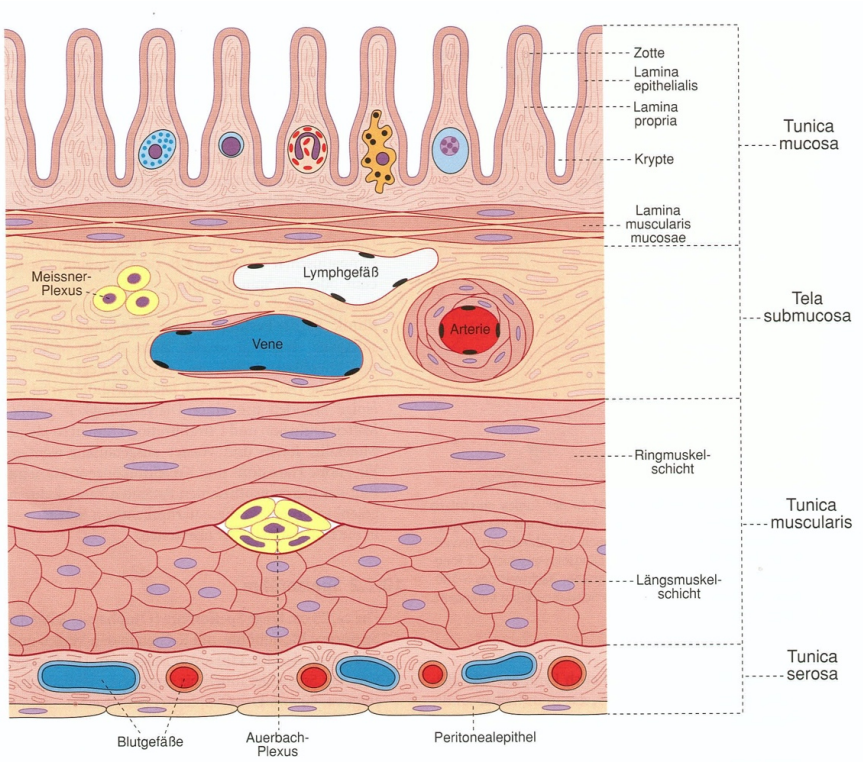

Abb. 10-29 Aufbau der Wand des Magen-Darm-Trakts am Beispiel des Dünndarms, schematische Darstellung. Die Lamina propria ist besonders reich an freien Bindegewebszellen (vergrößert dargestellt von links nach rechts: Mastzellen, Lymphozyten, Eosinophile, Makrophagen, Plasmazellen). (Aus [1])

Abbildung 1: Der Wandaufbau des Gastrointestinaltraktes (Welsch 2003)

Zur Vergrößerung der Oberfläche dienen Plicae circulares, Zotten, Krypten und der Bürstensaum (Mikrovilli).

Die Tunica mucosa unterteilt sich in die Lamina epithelialis, Lamina propria und Lamina muscularis mucosae. Die Lamina epithelialis ist mit Ausnahme des Ösophagus und des Analkanals einschichtig. In der Lamina propria befinden sich Blut- und Lymphgefäße sowie kleine Ansammlungen lymphatischen Gewebes und freie Abwehrzellen. Das Epithel wird von einer schützenden Muzinschicht bedeckt, die von den Becherzellen gebildet wird. Diese sitzen zwischen den Enterozyten (resorbierende Saumzellen) und den enteroendokrinen Zellen im Bereich der Zotten. Die endokrinen Zellen befinden sich vor allem an der Basis der Zotten und in den Krypten. Dort trifft man außerdem auf Paneth-Zellen, die antimikrobielle Moleküle sezernieren und Teil der unspezifischen Immunabwehr des GIT sind. Die Häufigkeit der jeweiligen Zellen unterscheidet sich je nach Darmabschnitt. Im Darmlumen wird die Muzinschicht vom Mikrobiom besiedelt (Welsch 2003).

Der GIT wird über drei große Arterien aus der Aorta abdominalis, den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und die Arteria mesenterica inferior versorgt. Diese verzweigen sich im Mesenterium kaskadenartig und enden schließlich in kleinen Zentralarterien, die in die Darmzotten ziehen. Durch den minimalen Abstand der Zentralarterien zu den begleitenden Venen (20 μm) findet der Sauerstoffaustausch im Gegenstromprinzip statt. Bei Hypotension und verminderter Flussgeschwindigkeit tritt sehr viel Sauerstoff schon basisnah in die Venen über und die Zottenspitzen werden minderversorgt. Hinzu kommt, dass die Zentralarterien fast rechtwinklig aus den zuführenden Gefäßen abzweigen. Dadurch ist der Übertritt der korpuskulären Blutbestandteile erschwert und es kommt zu einer physiologischen Hämodilution. Aufgrund des hohen Sauerstoff- und Nährstoffbedarfs der Darmschleimhaut kommt es bei Minderperfusion mit verlangsamtem Blutfluss, Pendelfluss und intermittierendem Flussstopp zügig zu einem Missmatch mit der Ausbildung von Nekrosen.
In Ruhe erhält der GIT 20 bis 25 % des Herzzeitvolumens und schöpft etwa 25 % des vorhandenen Sauerstoffs aus. Bei einer Minderversorgung kann die Ausschöpfung auf 50 % gesteigert werden. Zu einem relevanten Sauerstoffmangel kommt es, wenn der Blutfluss auf etwa 40 % des Ruheblutflusses abfällt (Knichwitz & Kruse 2014).

1.3 Das Immunsystem des Darms

Die angeborene/unspezifische und adaptive/spezifische Immunabwehr des GIT ist ein komplexes System, das die größte Zahl und Vielfalt an Immunzellen im menschlichen Körper enthält (Wang et al. 2019). Das lymphatische Gewebe des Darms GALT (gut-associated lymphoid tissue) befindet sich in der Schleimhaut und wird von Lymphknoten und Lymphfollikeln, Lymphzellen im Epithel, freien Abwehrzellen und den Peyer-Plaques (Follikelaggregate) gebildet (Shi et al. 2017; Welsch 2003).

Das angeborene Immunsystem spielt eine große Rolle bei der Toleranz des Mikrobioms und bei der Abwehr pathogener Keime (Wang et al. 2019). Den ersten Abwehrmechanismus bilden antimikrobielle Moleküle (z. B. α-Defensine und Lysozyme) in der Muzinschicht, die das Darmlumen auskleidet. Sie werden von den

Paneth-Zellen, Goblet-Zellen und den Enterozyten des Epithels gebildet (Shi et al. 2017; Wang et al. 2019). Mikroorganismen können dadurch direkt abgetötet werden. Das Überhandnehmen pathogener Keime wird verhindert, die Homöostase des Mikrobioms wird aufrechterhalten. Keime, die es schaffen das Epithel zu durchdringen, werden von den Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems erkannt, phagozytiert und abgebaut. Beim kritisch Kranken mit einer systemischen Immunschwäche ist dieser Schutzmechanismus herunterreguliert und die bakterielle Translokation erleichtert (Wang et al. 2019).

Für die Ausbildung des adaptiven Immunsystems sind die Vielfalt des Mikrobioms sowie Antigen-präsentierende Zellen (z. B. Makrophagen und dendritische Zellen) wichtig (Shi et al. 2017; Wang et al. 2019). Im Epithel und in der Lamina propria finden sich viele T-Lymphozyten, die einen Großteil des erworbenen Immunsystems ausmachen. Durch das Abtöten eindringender Keime tragen sie zum Erhalt der intestinalen Barriere bei. Wenn die Zahl der T-Lymphozyten abnimmt, nehmen im Gegenzug Infektionen und die Morbidität zu (Wang et al. 2019). Auch die Peyer-Plaques dienen als Schauplatz für die spezifische und unspezifische Immunantwort. Sie stellen eine große Ansammlung an lymphatischem Gewebe vor allem im Dünndarm dar und imponieren als in der Regel 2 bis 5 cm große kuppelartige Verdickungen. Sie können bis zu 20 cm lang werden (Welsch 2003).

1.4 Das Mikrobiom

Vor dem Zeitalter der Antibiotikatherapie wusste man bereits, dass es Bakterienstämme gibt, die sich positiv auf die menschliche Gesundheit auswirken. Eli Metchnikoff, ein russischer Wissenschaftler, fand Anfang des 20. Jahrhunderts heraus, dass bulgarische Bauern, die sehr viele fermentierte Milchprodukte zu sich nahmen, trotz widriger Lebensumstände länger lebten als die Menschen in Europa. Er schlussfolgerte, dass die schlechten Bakterien des Darms durch die guten Milchsäurebakterien (Lactobacillus bulgaricus) ersetzt würden. Mit der Entdeckung des Penicillins 1928 rückten die positiven Aspekte und der Nutzen der Bakterien in den Hintergrund. Erst in den letzten Jahren ist das menschliche Mikrobiom durch zunehmende bakteriellen Resistenzentwicklungen, fehlende therapeutische Optionen

und verbesserte Möglichkeiten zu seiner Erforschung wieder in den Fokus der Wissenschaft gerückt (Cresci & Bawden 2015).
Das menschliche Mikrobiom kann als ein eigenständiges Organ betrachtet werden, das in der Summe etwa 1,5 kg wiegt. Es enthält mehr DNA als alle anderen Organe des Menschen zusammen (Dickson 2016) und besteht hauptsächlich aus Bakterien (Moron et al. 2019).
Das Mikrobiom dient unter anderem als Schutzschild gegen pathogene Keime und unterstützt dadurch das körpereigene Immunsystem (Moron et al. 2019). Das Mikrobiom hat aufgrund der Muzinschicht, die den Intestinaltrakt auskleidet, keinen direkten Kontakt zum Epithel. Es fördert einerseits die Toleranz symbiotischer Keime und andererseits das Erkennen und Ausschalten potentiell pathologischer Keime (Assimakopoulos et al. 2018).

Die Verstoffwechselung von Ballaststoffen kann nur durch das Mikrobiom, nicht durch die Enterozyten selbst erfolgen. Dabei werden kurzkettige Fettsäuren (short-chain fatty acid, SCFA) gewonnen. Diese dienen als Energiequelle für den Körper und vor allem für die Epithelzellen des Colons. Außerdem spielen sie eine große Rolle bei der Absorption von Wasser und Elektrolyten. Sie sind für den Erhalt der intakten gastrointestinalen Barriere entscheidend (Barrett et al. 2015; Cresci & Bawden 2015).

Das Mikrobiom ist individuell unterschiedlich und verändert sich im Laufe des Lebens eines Menschen. Umwelteinflüsse, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten und auch das psychische Befinden sind Determinanten des Mikrobioms. Störungen dieses ausbalancierten, aber auch vulnerablen Ökosystems sind zu jedem Zeitpunkt möglich und können Auslöser akuter bzw. chronischer Erkrankungen sein (Cresci & Bawden 2015; Dickson 2016).

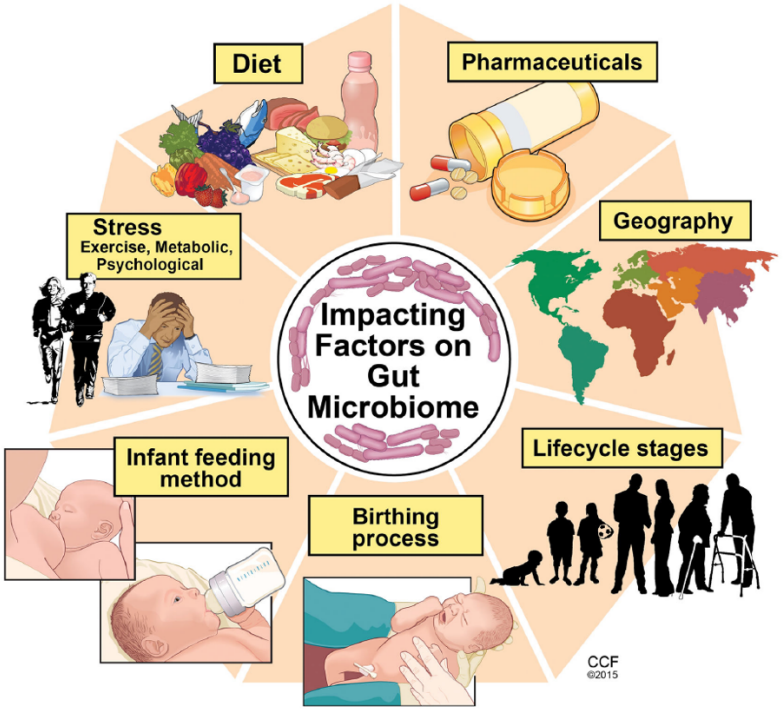

Abbildung 2: Die Einflüsse auf das Mikrobiom des menschlichen GIT (Cresci & Bawden 2015)

Die Besiedelung des menschlichen GIT beginnt entgegen früheren Annahmen bereits intrauterin. Im Säuglingsalter bestehen noch relativ geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Menschen. Die Vielfalt des Mikrobioms entwickelt sich erst ab dem Kleinkindalter. Beim gesunden Erwachsenen überwiegen die Bakterienstämme Bacteroidetes und Firmicutes. Eine ausgewogene ballaststoffreiche Ernährung mit viel Obst und Gemüse sowie konstantes Training mit einer gesunden körperlichen Fitness erhöhen die Vielfalt des Mikrobioms. Eine verminderte Vielfalt ist mit Fettleibigkeit, KHK etc. assoziiert. Dabei ist bis jetzt nicht vollständig geklärt, ob die verminderte Vielfalt die Krankheiten auslöst oder umgekehrt (Cresci & Bawden 2015; Schmidt et al. 2018).

1.5 Aufbau der intestinalen Barriere

- biologische Barriere: das Mikrobiom
- immunologische Barriere: das angeborene und erworbene Immunsystem
- mechanische Barriere: das intestinale Epithel

Diese Komponenten sind in Symbiose verbunden und die Störung einer Komponente zieht die Dysfunktion einer anderen Komponente nach sich. Lokale Störungen können systemisch wirksam werden und eine unkontrollierte Immunantwort kann Auslöser einer Multiorgandysfunktion sein (Assimakopoulos et al. 2018).

1.6 Vom Mikrobiom zum Pathobiom beim kritisch kranken Patienten

Viele Faktoren, denen der kritisch Kranke auf der Intensivstation ausgesetzt ist, stören das empfindliche Gleichgewicht des Mikrobioms.

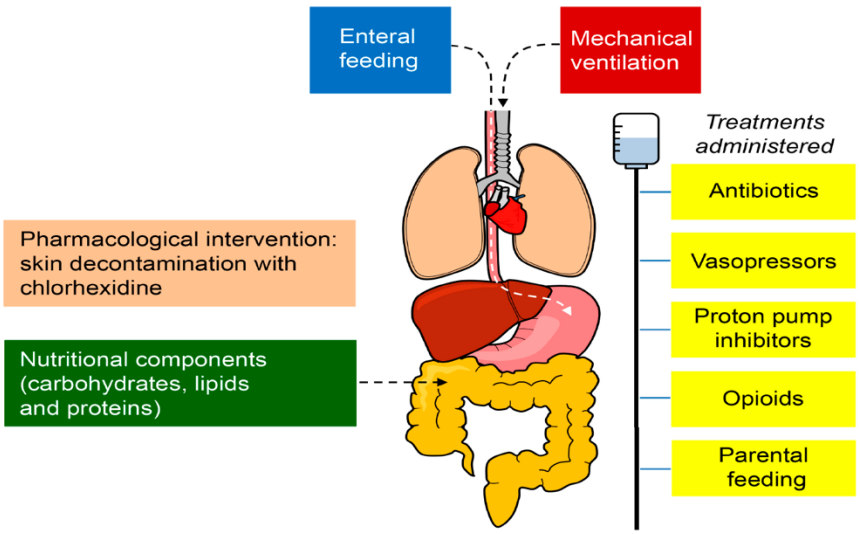

Abbildung 3: Einflussfaktoren auf das Mikrobiom beim kritisch kranken Patienten (Moron et al. 2019)

1.6.1 Polypharmazie und Darmfunktion

Die Polypharmazie, die insbesondere in der Intensivmedizin Anwendung findet, kann die Homöostase des Mikrobioms empfindlich stören. Stellvertretend soll im Folgenden anhand der Gruppen der Antazida und der Antibiotika diese Thematik diskutiert werden.

Die Therapie mit Antibiotika eradiziert nicht nur die Bakterien, die eine Infektion auslösen, sondern auch Teile der physiologischen Darmflora und damit stört sie nachhaltig die Symbiose des Menschen mit seinem Mikrobiom. Selbst intravenös

verabreichte Substanzen sind hier relevant, da viele Antibiotika, auch über die Galle ausgeschieden, ihren Weg in den Darm finden.

Die Vielfalt des Mikrobioms reduziert sich infolge der antibiotischen Therapie. Während die Zahl der Firmicutes und der Bacteroidetes abnimmt, nimmt die Zahl der gram-negativen Proteobacterien (z. B. Pseudomonaden, E. coli, Helicobacter pylori, Salmonellen) sowie einiger opportunistischer pathogener Keime, wie zum Beispiel der Enterokokken, Staphylokokken oder Clostridioides difficile zu (Moron et al. 2019). Die Therapie mit zu geringen Dosen an Antibiotika begünstigt darüber hinaus die Entstehung resistenter Bakterienstämme.

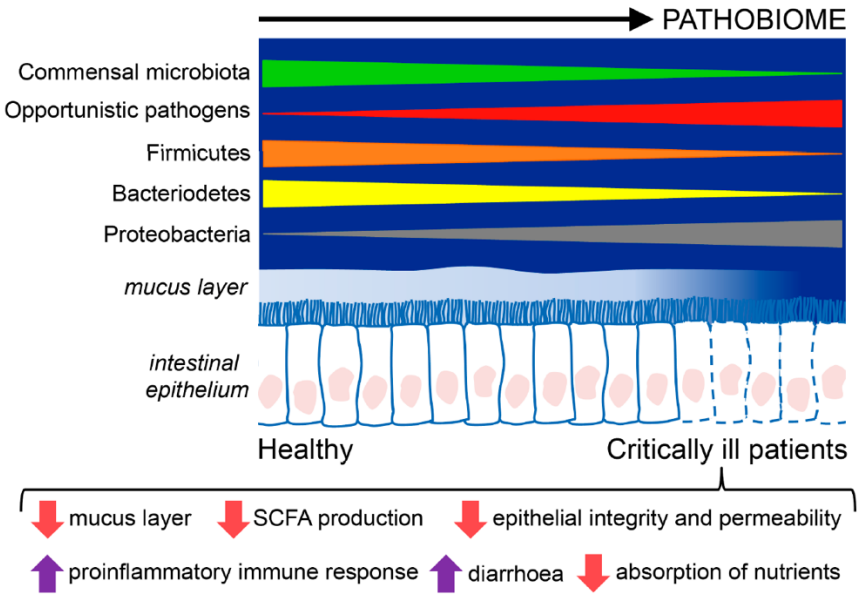

Abbildung 4: Veränderungen auf dem Weg vom Mikrobiom zum Pathobiom (Moron et al. 2019)

Das Milieu im Magen und Duodenum ist von Natur aus azid, um eine Kolonisation mit Bakterien und Pilzen zu verhindern, die Erreger einer Lungenentzündung sein können.
Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) erhöht den Magen-pH (Norm 1,5 bis 3,5) und unterbricht somit diesen natürlichen Schutzmechanismus. Bei etwa 50 % der Menschen hat die Therapie mit PPI eine Veränderung der gastrointestinalen Bakterienflora zur Folge; insbesondere die Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien, die sonst dort nicht zu finden sind, kann der Auslöser von Diarrhoe oder anderen Funktionsstörungen des Dünndarms sein (Cresci & Bawden 2015).

1.6.2 Nahrungskarenz und Darmfunktion

Die gastrointestinale Schleimhaut hat physiologisch einen sehr hohen Zellumsatz. Das Epithel erneuert sich innerhalb von drei bis sechs Tagen. Dafür ist eine entsprechende enterale Substratzufuhr essentiell, da die Epithelzellen die Nährstoffe direkt aus dem Darmlumen aufnehmen. Parenteral angebotene Nährstoffe können von den Epithelzellen nicht genutzt werden, sondern erhöhen im Tiermodell sogar die Apoptoserate (Schorghuber & Fruhwald 2018).
Unterbleibt die Nahrungsaufnahme über den GIT, verändert sich das Darmepithel und die Dichte der intrazellulären Verbindungen (tight junctions) reduziert sich über die Zeit. So verliert die Mukosa ihre Schutzfunktion und der ungehinderte Übertritt von Bakterien aus dem Darm in die Blutbahn (portale Zirkulation) wird erleichtert (Translokation) (Barrett et al. 2015). Dieses Ereignis wird durch eine inflammatorische Reaktion begleitet, insbesondere wenn Bakterien oder ihre Bestandteile nach der Leberpassage im Blut verbleiben (de Jong et al. 2016).

1.7 Der Darm als Motor des Multiorganversagens (MODS)

1.7.1 Pathogenese des intestinalen MODS

Die Formen der Störungen und Dysfunktionen sind mannigfaltig.

- Unzureichende oder fehlende Substratzufuhr
- Innenschichtischämie durch intraluminale Druckerhöhung
- Störung der Mikrozirkulation mit begleitender Innenschichtischämie durch Hypoxie und Hypoperfusion
- Paralyse, Ileus und abdominelles Kompartmentsyndrom
- Ischämie und Reperfusionssyndrom
- Hohlorganperforation
- Medikamentengabe

Von Druml werden die Ursachen analog, wie aus Abbildung 5 ersichtlich, in luminale und systemische sowie Schleimhautfaktoren unterteilt (Druml 2018).

Luminale Faktoren	Art, Menge und Virulenz von Bakterien, Motilität, Gallensäuren, Ballaststoffe etc.
Schleimhautfaktoren, "Permeabilität"	Atrophie, Schock, Hypoperfusion, Entzündung, direkte Schädigung der Mukosa, gestörter Lymphabfluss etc.
Systemische Faktoren	Immunkompetenz des Organismus, Stress, Ernährungszustand

Abbildung 5: Determinanten der bakteriellen Translokation (Druml 2018)

Die Tatsache, dass es durch den Verlust der intakten intestinalen Barriere zur Translokation von lebenden und toten Mikroorganismen, Zellbestandteilen sowie Endotoxinen kommt, ist schon lange bekannt (Alexander et al. 1990; Berg & Garlington 1979). Dem Verlust der mukosalen Barrierefunktion geht ein komplexer biochemischer Prozess voraus, wobei zunächst das angeborene Immunsystem aktiviert wird und eine systemische Infektion triggert, die einzelne Organsysteme beeinträchtigt und im Extremfall zum Multiorganversagen (MODS) führt.
Potentiell pathogene Keime und Pilze des Mikrobioms können die Auslöser einer Infektion sein, wenn sie in die Blut- oder Lymphgefäßbahn gelangen oder durch eine Kontinuitätsunterbrechung des Hohlorgansystems den Darm verlassen.
Das nützliche in Symbiose lebende Mikrobiom wird dadurch zum Pathobiom.
Neben der Generierung eines neuen septischen Krankheitsbildes trägt das Pathobiom andererseits zur Aufrechterhaltung und Verstärkung des bereits vorhandenen Krankheitsbildes bei.
Die zentrale Rolle, die der Darm in der Entstehung des MODS einnimmt, wird in der unten stehenden Abbildung anschaulich dargestellt.

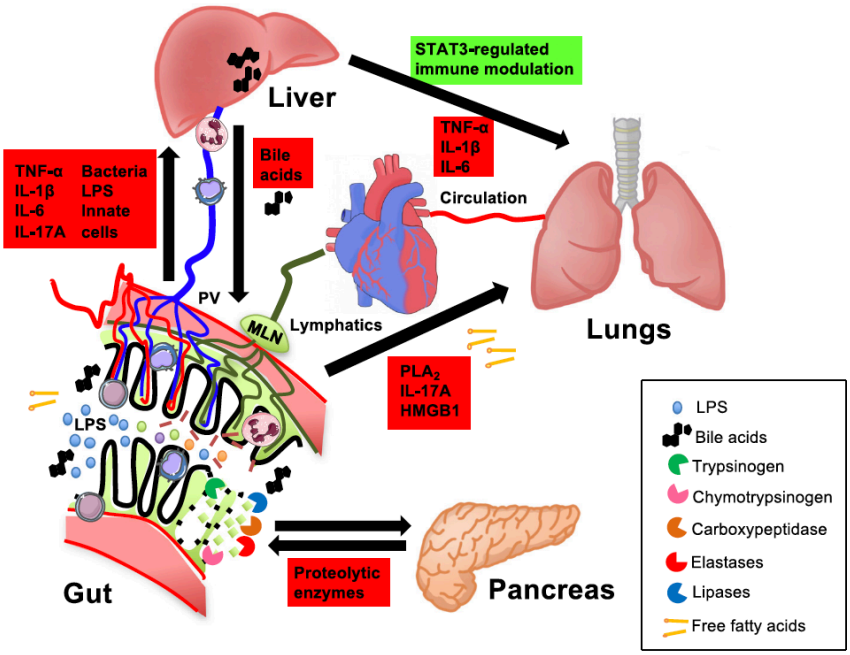

Fig. 3 Direct and indirect interactions between the gut and other organs in systemic inflammation. Luminal components of the small intestine can spread to the circulation via the portal vein (*PV*) and liver. This includes pro-inflammatory constituents such as lipopolysaccharide (*LPS*), bacterial DNA, whole bacteria, other bacterial products, and free fatty acids (FFAs). Toxic components of the gut lumen, including FFAs, inflammatory products of phospholipase A2 (PLA_2), pro-inflammatory cytokines (e.g., *IL-17*), and damage-associated molecular substrates such as high mobility group box 1 protein (*HMGB1*), can reach the pulmonary circulation via mesenteric lymph. Bile acids from the liver, including cholic acid, DCA, and chenodeoxycholic acid, mediate cytotoxic effects on intestinal epithelial cells. STAT3 signaling in Kupffer cells (KCs) of the liver maintains tolerance under homeostatic conditions, whereas KCs produce high levels of pro-inflammatory cytokines in systemic inflammation with toxic effects on the lung parenchyma. Finally, activated serine proteases, elastases, and lipases produced by the pancreas can cause local tissue destruction and activation of immune cells in intestinal tissues, leading to exacerbated systemic inflammatory responses

Abbildung 6: Zentrale Rolle des Darms in der Entstehung des MODS.

Die luminalen Bestandteile des Dünndarms erhalten sowohl über die Portalvene und die Leber als auch über mesenteriale Lymphknoten Anschluss an den systemischen Kreislauf und schädigen dadurch allem voran die Lunge. Dazu gehören proinflammatorische Substanzen, wie zum Beispiel Lipopolysaccharide, bakterielle DNA oder ganze Bakterien, toxische Bestandteile des Darminhaltes wie zum Beispiel freie Fettsäuren (FFA) und proinflammatorische Zytokine und gewebeschaden-assoziierte Moleküle, wie zum Beispiel High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1). Die daraus resultierende systemische Infektion und die Schädigung des Darmes werden darüber hinaus von proteolytischen Pankreasenzymen weiter unterhalten und verstärkt (de Jong et al. 2016).

Störungen der Mikrozirkulation mit konsekutiver Innenschichtischämie führen über ein Zellversagen schnell zum Verlust der intestinalen Barriere. Auslöser sind entsprechend vorerkrankte Gefäße (Atherosklerose), hypotensive Phasen oder ein Ischämie-/Reperfusionsszenario (Assimakopoulos et al. 2018; de Jong et al. 2016).

Aber auch mechanische Ursachen wie eine intraabdominelle Druckerhöhung (> 12 mmHg) schränken die Mikrozirkulation ein und der reduzierte nutritive Blutfluss des Darms kann ein Darmversagen zur Folge haben. Die Motilität und die Barrierefunktion nehmen ab, die Distension und Ödembildung der Darmschlingen nehmen weiter zu und führen zu einer konsekutiven Drucksteigerung (Druml 2018; Heller & Ragaller 2008).

Die Endstrecke sämtlicher skizzierter Punkte ist der Verlust der intakten intestinalen Barriere und die Entwicklung des Pathobioms. Die Pathomechanismen verstärken sich gegenseitig, es entsteht ein oft tödlich verlaufender Circulus vitiosus. Der Darm entwickelt sich zum häufig zitierten „Motor des Multiorganversagens“ (Berger 2010; Druml 2018).

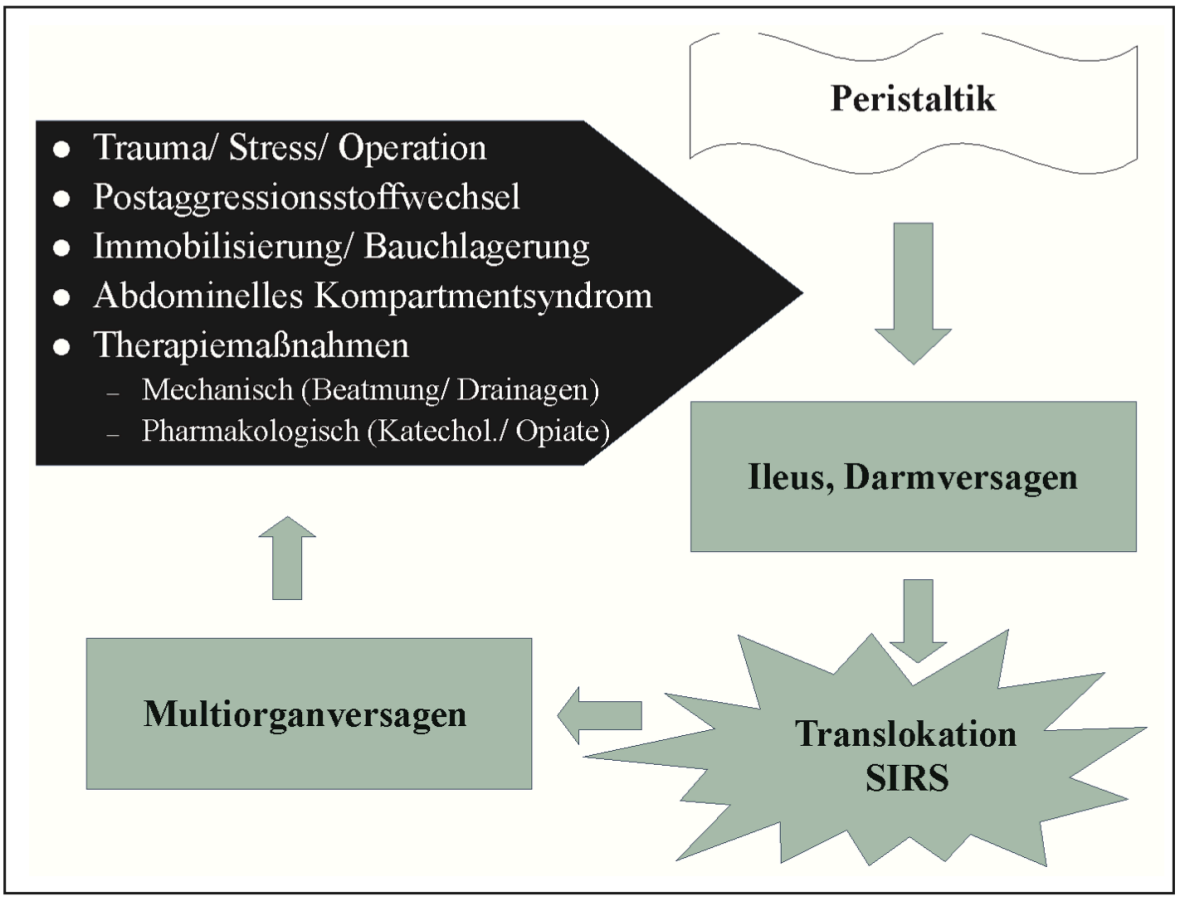

Abbildung 7: Circulus vitiosus des Darmversagens (Heller & Ragaller 2008)

1.7.2 Hypothesen zur Prävention der intestinalen Dysfunktion durch die enterale Ernährung und weitere Maßnahmen

Der Benefit einer Maßnahme (Therapie) in der Intensivmedizin wird oft an Endpunkten wie Liegedauer auf der Intensivstation und/oder im Krankenhaus, der Beatmungsdauer oder dem Auftreten von Infektionen festgemacht. Untersuchungen zur Ernährung kritisch kranker Patienten, insbesondere wenn die enterale Ernährung Gegenstand der Untersuchung ist, haben stets das Ziel, die intestinale Barriere inklusive der natürlichen Darmflora zu erhalten, die Motilität zu fördern und den intraabdominellen Druck zu senken.

Dabei können mit einer therapeutischen Maßnahme mehrere der eben genannten Ziele erreicht werden, da diese wie Zahnräder ineinandergreifen.

- Situationsadaptierte Ernährung
- Prokinetische Maßnahmen, Förderung der Magenentleerung, ggf. Dekompression z. B. via Magensonde
- Abführende Maßnahmen, ggf. Dekompression z. B. via Darmrohr oder chirurgische Dekompression
- Normovolämie
- Hämodynamische Stabilisierung und adäquate Oxygenierung, Erhalt der Mikrozirkulation
- Anpassung der medikamentösen Therapie, ggf. atoniefördernde Medikamente absetzen (Druml 2018)

Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der individuell angepassten enteralen Ernährung des kritisch kranken Patienten. Entscheidend ist dabei, wie auch in der aktuellen S2k-Leitlinie der DGEM empfohlen, der frühe Beginn innerhalb von 24 Stunden (Elke et al. 2018) bzw. 48 Stunden (Reintam Blaser et al. 2017) nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die postulierten positiven Effekte werden in Abbildung 8 dargestellt.

Effekte einer enteralen Ernährung auf den Darm

- Verbessert intestinale Perfusion
- Stimuliert Mukosazellproliferation
- Aktiviert enterales Nervensystem und Motilität
- Unterstützt intestinales Immunsystem
- Vermindert überschießendes Keimwachstum
- Vermindert den inflammatorischen Status
- Stimuliert Galle- bzw. Pankreassekretion
- Unterstützt die "Darm-Leber-Achse"
- Stimuliert die Sekretion trophischer Hormone

Abbildung 8: Effekte einer enteralen Ernährung auf den Darm (Druml 2018)

1.8 Der Stressstoffwechsel

Voraussetzung für die Etablierung einer situationsadaptierten Ernährung ist die Kenntnis der Phasen des Stressstoffwechsels beim kritisch Kranken auf der Intensivstation. Ein Stressstoffwechsel entwickelt sich infolge von Trauma, Operation oder Infektion. Er gliedert sich in drei Phasen mit unterschiedlichen Hormonprofilen, die ihrerseits Einfluss auf die Stoffwechselhomöostase bzw. den Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten nehmen. Diese wurden bereits 1942 von Cuthbertson beschrieben (Cuthbertson 1942).

1.8.1 Die Phasen des Stressstoffwechsels

Die erste Phase ist die Akutphase, die sich in eine frühe und späte Akutphase unterteilt. In der Regel hält die frühe Akutphase, die unmittelbar auf ein auslösendes Ereignis folgt und durch einen katabolen Metabolismus gekennzeichnet ist, für einige Stunden bis zu wenigen Tagen an. Während der späten Akutphase stabilisieren sich der klinische Zustand und die katabole Situation des Patienten langsam (bis zu vier Tage).
Die Postakutphase untergliedert sich in die Rekonvaleszenz und die Rehabilitation. Diese werden von anabolen Stoffwechselprozessen dominiert. Dabei ist auch der Übergang in eine chronische Phase möglich, die dann allerdings von der Katabolie beherrscht wird (Elke et al. 2018).
Die einzelnen Phasen wurden von der DGEM anschaulich in den unten aufgeführten Abbildungen 9 und 10 zusammengefasst.

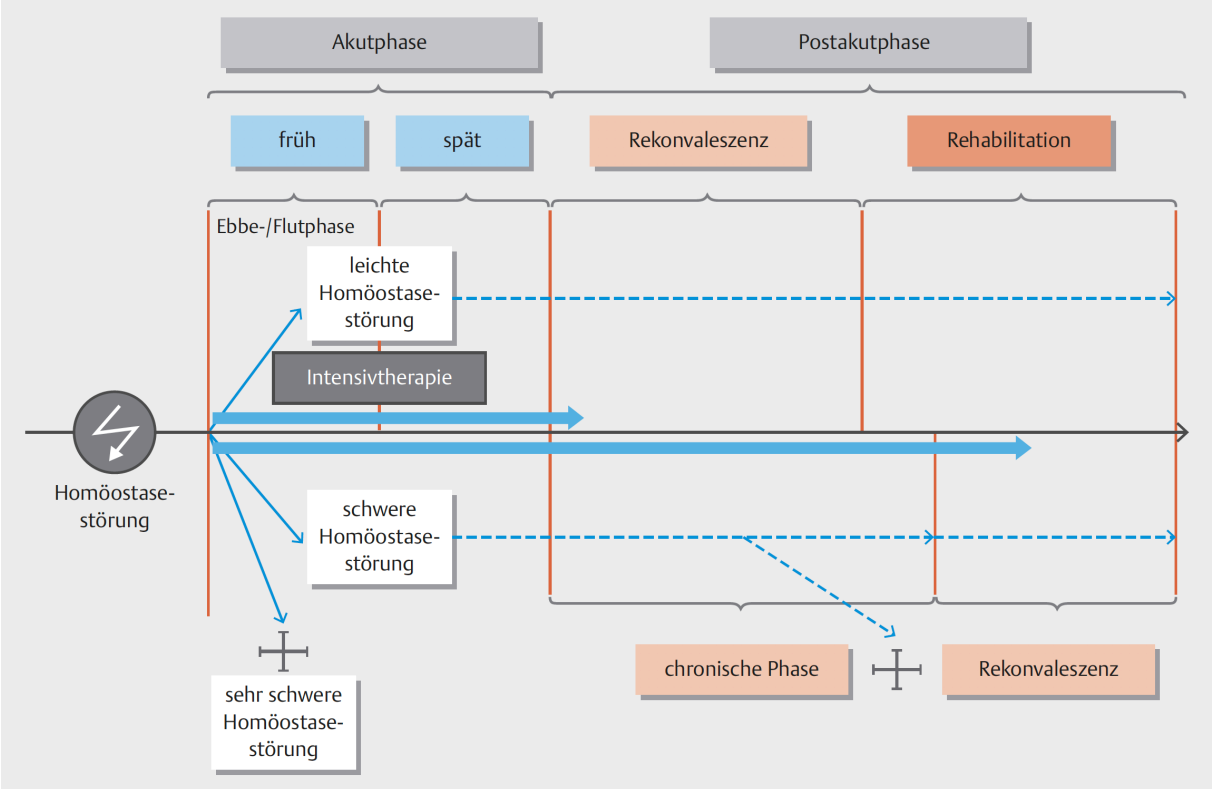

Abbildung 9: Phaseneinteilung des „kritischen" Krankseins in Abhängigkeit vom Schweregrad der Homöostasestörung (Elke et al. 2018)

Erkrankungsphase	Organdysfunktion	Inflammation	metabolischer Zustand	ungefähre Dauer/ Zeitraum (Tage)
Akutphase				
frühe Akutphase	schwere oder zunehmende (Mehr-) Organdysfunktion	progrediente Inflammation	katabol	1-3
späte Akutphase	stabile oder sich bessernde Organdysfunktion	regrediente Inflammation	katabol-anabol	2-4
Postakutphase				
Rekonvaleszenz/ Rehabilitation	weitgehend wiederhergestellte Organdysfunktion	Resolution der Inflammation	anabol	>7
Chronische Phase	persistierende Organdysfunktion	persistierende Immunsuppression	katabol	>7

Abbildung 10: Definition der Erkrankungsphasen mit den zugehörigen Stoffwechselveränderungen im Verlauf einer kritischen Erkrankung (Elke et al. 2018)

Die Übergänge der unterschiedlichen Phasen sind fließend, sodass die Abschnitte klinisch nicht immer voneinander abgegrenzt werden können. Vor allem triggert ein erneutes Ereignis den Stressstoffwechsel von Neuem (Elke et al. 2018).

1.8.2 Hormonelle und metabolische Mechanismen des Stressstoffwechsels

Im menschlichen Organismus werden anabole und katabole Stoffwechselprozesse durch verschiedene Hormone gesteuert. Hauptregulatoren in dieser Phase sind das sympathische Nervensystem (SNS) mit Freisetzung von Katecholaminen und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse. Während Katecholamine, Vasopressin, Glukokortikoide und Glukagon eine katabole Wirkung haben, ist Insulin ein anaboles Hormon.
In der Akutphase einer Stresssituation, zum Beispiel in der Folge eines Traumas, führen die katabol wirkenden Hormone zu einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion (HGP), einer Eiweißkatabolie, einer Lipolyse und einer verminderten Insulinfreisetzung. Ziel dieser Regulation ist die Bereitstellung von Energie für vital bedeutsame Organsysteme wie Herz und ZNS und Aminosäuren (AS) für die prompte Produktion von akute-Phase-Proteinen.
Während der initialen Phase des oben geschilderten Stressstoffwechsels verläuft die hepatische Gluconeogenese durch die endogenen Signalkaskaden unabhängig von der exogenen Glucosezufuhr und kann durch diese nur sehr eingeschränkt

unterdrückt werden (Hartl et al. 2010; Hecker et al. 2012; Rümelin & Mayer 2013). Dieser Umstand wurde schon 1985 von der neuseeländischen Arbeitsgruppe um Shaw gezeigt. Während bei gesunden Probanden durch die Gabe von 4 mg Glucose/kg KG/min die endogene Gluconeogenese fast vollständig supprimiert werden konnte, war dies bei den septischen Patienten lediglich zur Hälfte möglich (Shaw et al. 1985).

Ebenso kann die Proteolyse im Stressstoffwechsel (Autokannibalismus) nicht durch die Zufuhr von Proteinen unterdrückt werden. Durch das gesteigerte Angebot wurde der Proteinumsatz sogar noch erhöht (Shaw et al. 1987).

Gleiches gilt für den Fettstoffwechsel. Die gesteigerte Lipolyse verläuft unabhängig von der zugeführten Fettdosis und führt zu einer erhöhten Konzentration von Triglyceriden (TG) und freien Fettsäuren (FFA) und zu einer verminderten Konzentration von High-Density Lipoproteinen (HDL) und Low-Density Lipoproteinen (LDL). Da für die Energiegewinnung aus Fett sehr viel Sauerstoff und voll funktionsfähige Mitochondrien benötigt werden, stellt sie beim kritisch Kranken auf der Intensivstation, insbesondere in der Frühphase, ein Problem dar. Die durch Lipolyse entstandenen Fettsäureradikale tragen zur weiteren Organschädigung bei (Green et al. 2016; Preiser et al. 2014).

Die Dosis der enteralen Ernährung und das damit verbundene Kalorien- und Proteinziel müssen daher unter Berücksichtigung der Phase des Stressstoffwechsels erfolgen.

1.8.3 Veränderung und Bedeutung des Blutzuckerprofils beim kritisch kranken Patienten

Die Höhe der Glucosekonzentration im Serum und deren Variabilität im Verlauf sind bei Krankheitsbildern wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt bestimmend für das Überleben (Capes et al. 2000; Capes et al. 2001). Diese Beobachtung wurde auch bei Patienten gemacht, die nach einer Operation eine Sepsis entwickelten (Hartl et al. 2013; Umpierrez et al. 2002). Für die Behandlung auf der Intensivstation sind

demnach die Auswahl, die Menge und der Weg der Zufuhr der Ernährung bedeutsam.

1.9 Ernährung: Wann und wie?

Der GIT ist mit Bakterien und Pilzen besiedelt, die durch eine Barriere aus Zellen und einer Muzinschicht daran gehindert werden in das Blut überzugehen und den Organismus so nicht schädigen können. Bei längerfristiger Nahrungskarenz wird die Barriere durchlässig für Organismen und der Darm kann zum Ausgangspunkt von schweren Infektionen werden (Barrett et al. 2015). Hinzu kommt in der operativen Intensivmedizin, dass der Stressstoffwechsel nach einer Operation verhindert, dass die Zufuhr von Nahrung zu einer Proteinsynthese führt und somit auch nicht der Katabolismus in dieser Phase unterdrückt wird. Und so stellt sich die Frage: Wann und wie soll man in dieser Situation ernähren?

1.9.1 Enterale versus parenterale Ernährung

Günstige Effekte der enteralen Ernährung auf die Integrität der Mukosa mit einer erhaltenen Mikrovilli-Morphologie erzeugten in der Vergangenheit einen Nimbus zugunsten dieser Ernährungsform. Durch die Pathophysiologie untermauert, entwickelte sich diese Sichtweise mit der Zeit zum unumstößlichen Dogma.
Jedoch zeigen entsprechend designte Studien zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Der parenteralen Ernährung (PE) werden zahlreiche negative Begleiterscheinungen wie die hepatische Dysfunktion, metabolische Störungen, eine erleichterte bakterielle Translokation aufgrund der gestörten intestinalen Barriere und Elektrolytverschiebungen zugeschrieben. Dabei spielen komplexe proinflammatorische Signalkaskaden unter anderem um TLR, TNF-α und IFN-γ eine große Rolle. Diese wurden bislang vor allem im Tiermodell nachgewiesen. Beim Menschen sind die kausalen Zusammenhänge noch nicht so weitreichend geklärt. Allerdings können auch beim Menschen eine verminderte Mukosadicke und eine gesteigerte Permeabilität bei vermindertem transepithelialem Widerstand nachgewiesen werden (Barrett et al. 2015).

Die aktuelle S2k-Leitlinie der DGEM von 2018 (Elke et al. 2018) und auch die Arbeitsgruppe der Surviving Sepsis Campaign empfehlen der enteralen Ernährung den Vorzug zu geben (Rhodes et al. 2017). Die Kontrolle des Blutzuckers, der Blutfette und anderer Parameter, die die Stoffwechselfunktion repräsentieren, werden hierbei vorausgesetzt. Hinzu kommt auch die Nahrungstoleranz, d. h. wird die Nahrungsmenge ohne relevanten Reflux vertragen.

Die NUTRIREA-Studie untersuchte die Frage parenterale versus enterale Ernährung bei Patienten im Schock hinsichtlich des Überlebens, fand jedoch keinen Unterschied in der 30-Tage Sterblichkeit. Jedoch traten in der enteral ernährten Gruppe vermehrt Darmkomplikationen auf (Motilitätsstörungen, Darmischämien, Übelkeit, Erbrechen) (Reignier et al. 2018).

Die CALORIES-Studie, die allgemein Intensivpatienten untersuchte, fand ebenso keinen Unterschied bei der 30-Tage-Sterblichkeit in den Gruppen (Harvey et al. 2014). In beiden Studien lag das Kalorienziel bei 18 – 20 kcal/kg/Tag (Harvey et al. 2014; Reignier et al. 2018).

Die häufig postulierte höhere Rate an Infektionen bei der parenteralen Ernährung konnten Harvey et al. in der CALORIES-Studie ebenfalls nicht beobachten. Dies führten sie auf einen verbesserten Umgang mit den zentralen Venenzugängen und der zunehmenden Vermeidung von ventilatorassoziierten Pneumonien (VAP) zurück. Sie folgerten aufgrund der Ergebnisse, dass letztlich die adäquate Dosis entscheidend ist und nicht der Weg der Verabreichung (Harvey et al. 2014). In dieser Studie bestand ein sehr geringer Unterschied bezüglich der zugeführten Kalorien zwischen den beiden Gruppen. Allerdings war der Beobachtungszeitraum mit fünf Tagen sehr kurz (Elke et al. 2016).

Im Hinblick auf die Blutzuckerwerte treten bei parenteraler Ernährung häufiger Hyperglykämien auf, während bei der enteralen Ernährung die Gefahr der Hypoglykämie größer ist (Cadena et al. 2019).

Elke et al. kamen in ihrer 2016 veröffentlichten Metaanalyse von 18 randomisierten kontrollierten Studien ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Unterschiede zugunsten

der enteralen Ernährung vielmehr durch eine reduzierte Makronährstoffzufuhr bei enteraler Ernährung zustande kamen als durch die Wahl des Zugangsweges. Die Rate an überernährten Patienten im Verhältnis zu ihrem kritischen Zustand war in der Regel bei den parenteral ernährten Patienten höher (Elke et al. 2016; Schröder & Elke 2019).

Lewis et al. veröffentlichten 2018 eine Metaanalyse (25 Studien), die sich ebenfalls mit der Fragestellung der enteralen versus parenteralen bzw. enteralen versus kombinierten Ernährung auseinandersetzte. Sie kamen zu dem Schluss, dass aufgrund der aktuellen Studienlage keine sichere Aussage gemacht werden kann, welcher Form der Ernährung der Vorzug zu geben ist. In Bezug auf die Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität bestehen zwischen den Ernährungsformen keine signifikanten Unterschiede, bei längeren Zeitabschnitten ist die wissenschaftliche Evidenz gering (Lewis et al. 2018).
Im Hinblick auf die aktuelle Literatur kann man daher Paracelsus (1493-1541) zitieren: „Alle Ding‘ sind Gift und nichts ohn‘ Gift – allein die Dosis macht, dass ein Ding‘ kein Gift ist.“ Die in den Leitlinien aufgeführten Vorgaben können demnach nicht unkritisch umgesetzt werden und treffen nicht für alle Patienten zu, sodass auch die Ernährung nicht durch ein Protokoll abgearbeitet werden kann, sondern individuell gehandhabt werden sollte.

1.9.2 Frühe versus späte Ernährung

Die DGEM empfiehlt alle Patienten, die in der frühen Akutphase der Erkrankung keine Nahrung zu sich nehmen können, innerhalb von 24 Stunden einer klinischen Ernährungstherapie zuzuführen (Elke et al. 2018).
Die Studienlage ist auch in Bezug auf diesen Punkt nicht eindeutig.
2015 veröffentlichten Reignier et al. die Resultate einer Beobachtungsstudie, in der sie zu dem Ergebnis kamen, dass eine frühe enterale Ernährung (< 48 Stunden nach Intubation) die 28-Tage-Mortalität reduziert, bei einer höheren Rate an VAP innerhalb der ersten sieben Tage nach Intubation (Reignier et al. 2015). Es liegen noch mehrere Metaanalysen, unter anderem von den renommierten Fachgesellschaften American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) und European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) vor, die ebenfalls die frühe enterale

Ernährung favorisieren. Die ESICM kam zu dem Schluss, dass eine frühe enterale Ernährung keine Auswirkung auf die Mortalität hat, jedoch die Infektionsraten signifikant reduziert. Sie empfiehlt daher eine frühe enterale Ernährung einer verzögerten oder parenteralen Ernährung vorzuziehen. Sie geben an, dass nur wenige lebensbedrohliche Zustände, wie zum Beispiel ein nicht therapierter Schock oder eine akute Hypoxie Kontraindikationen für eine frühe enterale Ernährung darstellen (Reintam Blaser et al. 2017).

In sich widersprüchlich ist die Leitlinie der ASPEN. Wie bereits oben erwähnt wird im Abschnitt B1 die frühe enterale Ernährung innerhalb von 24 bis 48 Stunden empfohlen, andererseits enthält sie im Abschnitt C1 die Empfehlung, dass Patienten, die bei Aufnahme auf die Intensivstation nicht mangelernährt sind oder ein niedriges ernährungsmedizinisches Risiko mit sich bringen (z. B. entsprechend NUTRIC Score), in der ersten Woche nicht ernährt werden müssen (McClave et al. 2016).

Die DGEM kritisiert in ihrer S2k-Leitlinie den Umstand, dass in der Regel eine schwer hypokalorische mit einer mäßig hypokalorischen Ernährung verglichen wird, nicht jedoch mit einer trophischen Ernährung oder einer absoluten Nahrungskarenz. Aufgrund dieses Umstandes gelingt es nach Meinung der Autoren nicht den Nutzen der frühen enteralen Ernährung ausreichend zu belegen (Elke et al. 2018).

Tian et al. veröffentlichten 2018 eine Metaanalyse und konnten einen Überlebensvorteil erkennen, wenn früh ernährt wird. Dabei scheint es unerheblich zu sein, ob die Ernährung enteral oder parenteral erfolgt. Die enteral ernährten Patienten hatten weniger Lungenentzündungen, die Beatmungsdauer, die Intensivtage oder die Krankenhausverweildauer waren nicht signifikant unterschiedlich (Tian et al. 2018).

Die Arbeitsgruppe der Surviving Sepsis Campaign spricht sich ebenfalls für eine frühe enterale Ernährung aus. Sie gehen davon aus, dass die enterale Ernährung, wenn sie unter Berücksichtigung der individuellen Toleranz durchgeführt wird, nicht schadet und erhoffen sich unter physiologischen Gesichtspunkten eine verbesserte Funktion des Gastrointestinaltraktes, dass dieser nicht zum bereits erwähnten Motor der Sepsis wird (Rhodes et al. 2017).

2. Material und Methoden

2.1 Ethik und Interessenkonflikte

Die BolverCon-Studie wurde im Sinne einer Optimierungsstudie konzipiert. Es wurden zwei etablierte und von der DGEM als gleichwertig anerkannte Verfahren verglichen (Elke et al. 2018). Dadurch bestanden keine ethischen Konflikte.
Die Daten wurden unter Beachtung der Schweigepflicht anonymisiert ausgewertet. Weder bei den Organisatoren der Studie, noch bei den beteiligten Ärztinnen und Ärzten und Pflegekräften bestanden Interessenkonflikte.

2.2 Studiendesign: Prospektive randomisierte Pilotstudie

2.2.1 Größe der Studienpopulation

Bei der BolverCon-Studie handelte es sich um eine prospektive randomisierte Studie. Patientenzahl n = 50. Für jede Gruppe wurden n = 25 Patienten randomisiert.

2.2.2 Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte balanciert n = 25 für jede Gruppe durch ein Losverfahren (Briefumschlag-Randomisierung).

Gruppe 0: kontinuierliche Ernährung
Gruppe 1: intermittierende Ernährung

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als führendes Einschlusskriterium wurde festgelegt, dass die Patienten voraussichtlich über einen länger anhaltenden Zeitraum künstlich ernährt werden mussten, unabhängig davon, ob eine künstliche Beatmung notwendig war.
Zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wurden Patienten mit abdominellem Trauma bzw. intraabdominellen Eingriffen nicht berücksichtigt. Ebenso

ausgeschlossen wurden Patienten mit ausgedehnten Eingriffen im Bereich des Gastrointestinaltraktes in der Vorgeschichte, wie z. B. Gastrektomie, sowie Patienten mit bekannten gastrointestinalen Unverträglichkeiten, wie z. B. Fruktose- oder Laktoseintoleranz.
Kreislaufinstabilität (Noradrenalin > 0,1 μg/kg/min) sowie ein eingeschränkter pulmonaler Gasaustausch waren kein Ausschlusskriterium.
Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ 2 wurden, im Gegensatz zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, ebenfalls nicht ausgeschlossen.

2.2.4 Beobachtungszeitraum und Abbruchkriterien

Der Beobachtungszeitraum wurde auf 12 Tage ab Aufnahme festgelegt. Der Aufnahmetag sowie ggf. der Verlegungstag wurden bei allen Patienten mitgerechnet und flossen in die Auswertung ein.
Die Studie wurde abgebrochen bzw. das Ernährungsziel galt als nicht erreicht, wenn eine enterale Ernährung aufgrund von Reflux nicht mehr möglich war und auf eine parenterale Ernährung umgestiegen werden musste. Zum Abbruch der Studie kam es erst, wenn an mehreren Tagen das Regurgitationsvolumen bei über 1000 ml/Tag lag, sich die Symptomatik auch unter Dosisreduktion nicht besserte und dadurch das Aspirationsrisiko deutlich erhöht war. Die Entscheidung wurde individuell unter Berücksichtigung aller Aspekte getroffen.

2.2.5 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das Erreichen des angestrebten Kalorienziels. Als sekundäre Endpunkte wurden die Blutzuckerwerte sowie der Insulinbedarf, die Refluxmenge, die Dauer bis zum ersten Stuhlgang und die Stuhlfrequenz, dafür notwendige prokinetische Maßnahmen, die tägliche durchschnittliche Katecholamindosis sowie die Beatmungsdauer, die Länge des Intensivaufenthaltes, die Krankenhausverweildauer und die Letalität ausgewertet.
Die Tage für die einzelnen Parameter wurden ab dem Aufnahmetag gezählt. Bei der Beatmungsdauer wurde nicht zwischen kontrollierter Beatmung und unterstützter Spontanatmung unterschieden.

Wenn ein Patient aufgrund einer Intervention, Diagnostikfahrt oder ähnlichem nicht die gesamte Tagesration erhielt, dann wurde der Tag dennoch als vollständig gewertet, unter der Voraussetzung, dass bei den Blutzuckerwerten und der Refluxmenge keine Schwierigkeiten auftraten.

2.2.6 HbA1c

Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen sowie um bislang nicht erkannte Diabetiker zu detektieren, wurde im Rahmen der Routineblutentnahme der HbA1c-Wert bestimmt. Es erfolgte keine gesonderte Blutabnahme.

2.2.7 Nasogastrale Sonde und Ernährungspumpe

Die Patienten wurden alle über eine nasogastrale Sonde (NUTRICIA: Flocare® Puresoft Tube with Guidewire/Suction oder Covidien: Salem Sump™ PVC Gastroduodenal Tube) mit Hilfe der Pumpe NUTRICIA Flocare® Infinity ernährt. Die Anlage der Ernährungssonde erfolgte in der Regel durch den Stationsarzt oder wurde nach seinem Ermessen an die zuständige Pflegekraft delegiert. Die korrekte Lage der Ernährungssonde wurde täglich von der Pflege durch Aspiration und auskultatorische Kontrolle nach Gabe von Luft sichergestellt.
Es wurde kein Röntgenbild zur Sicherung der korrekten Lage angefertigt. Da die meisten Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes mindestens eine Aufnahme des Thorax erhielten, konnte die Lage im Nachhinein ausgewertet werden. Dafür wurde jeweils das erste Bild betrachtet, auf dem die Magensonde abgebildet war.

2.3 Bestimmung des Kalorienziels

Das angestrebte Kalorienziel wurde entsprechend dem klinikinternen Standard anhand des Idealgewichts je nach Körpergröße, Geschlecht und mittlerem Körperbau berechnet (siehe untenstehende Tabelle, in Anlehnung an Daten des statistischen Bundesamtes). Die Ernährung wurde dementsprechend in maximal sechs Stufen bis höchstens 2625 kcal gesteigert. Der Kalorienbedarf wurde auf ungefähr 25 kcal/kg KG/Tag festgesetzt (Rümelin & Mayer 2013).

Beispiel: Eine 170 cm große Patientin sollte je nach Körperbau zwischen 62 und 68 kg wiegen und erhielt somit maximal die Dosis von Stufe 4 (1250 ml, 1875 kcal, entsprechend 27,57 bis 30,24 kcal/kg KG/Tag bei 62 bis 68 kg KG).
Die Körpergröße wurde mithilfe eines Maßbandes in flacher Rückenlage annähernd bestimmt. Bei den Patienten, die postoperativ intensivpflichtig wurden, war die Größe aus der präoperativen Anamnese bekannt.

Frauen		Männer	
Größe (cm)	Körperbau mittel (kg)	Größe (cm)	Körperbau mittel (kg)
150-151	51-57	159-160	61-65
152-154	52-58	161-163	62-67
155-156	53-59	164-166	63-68
157-158	54-61	167-168	64-69
159-160	56-62	169-171	65-71
161-163	57-63	172-173	67-72
164-166	59-65	174-176	68-73
167-168	60-66	177-178	69-75
169-171	61-68	179-181	71-77
172-173	63-69	182-183	72-78
174-176	64-70	184-186	74-80
177-178	65-72	187-188	75-82
179-181	67-73	189-191	77-84
182-183	68-74	192-194	79-86
184-186	69-76	195-196	81-88
187-188	71-77	197-199	82-90

Tabelle 1: Mittlerer Körperbau nach Größe und Geschlecht (Statistisches Bundesamt)

Ermitteltes Gewicht (kg)	Kalorienzahl (kcal)	Eiweiß (g)
50-60	1500	75
61-75	1875	94
76-85	2250	113
86-100	2625	131

Tabelle 2: Kalorienziel entsprechend Idealgewicht (Klinikinterner Standard)

Stufe	kcal	EW (g)	KH (g)	Fett (g)
Stufe 1 (500 ml)	750	38	85	29
Stufe 2 (750 ml)	1125	56	128	44
Stufe 3 (1000 ml)	1500	75	170	58
Stufe 4 (1250 ml)	1875	94	213	73
Stufe 5 (1500 ml)	2250	113	255	87
Stufe 6 (1750 ml)	2625	131	298	102

Tabelle 3: Stufen der Ernährung (Klinikinterner Standard)

2.4 Ernährungslösung

Zur Ernährung der Patienten wurden die Ernährungslösungen Fresubin® der Fresenius Kabi Deutschland GmbH verwendet.
Beginn der Ernährung in der Akutphase mit Fresubin® Original Fibre (1 kcal/ml) in trophischer Dosierung (10-20 ml/h). Mit dem Beginn der Übergangsphase wurde die Lösung Fresubin® HP Energy (Fhp) mit dem höheren Kaloriengehalt (1,5 kcal/ml) verwendet.

2.5 Durchführung der Ernährung

Die trophische Dosis wurde so lange appliziert, bis der Zustand des Patienten den Beginn der Ernährung nach Ermessen der Stationsärzte zuließ. Die weitere Steigerung in Stufen erfolgte in beiden Gruppen unter Berücksichtigung der Blutzuckerwerte, des Insulinbedarfs und der Refluxmenge bei der Magenentleerungsprobe, die bei allen Patienten um Mitternacht durchgeführt wurde. Als Reflux wurde ein Regurgitationsvolumen größer als 200 ml gewertet, wenn sich der Ablaufbeutel auf Ohrhöhe befand.

2.5.1 Ernährungsaufbau der kontinuierlichen Gruppe

Die Patienten in der kontinuierlichen Gruppe wurden nach folgendem Schema ernährt:

Stufe	Uhrzeit	Ernährung (ml)	Laufrate (ml/h)
Stufe 1	0-24	Fhp 500	21
Stufe 2	0-24	Fhp 750	31
Stufe 3	0-24	Fhp 1000	42
Stufe 4	0-24	Fhp 1250	52
Stufe 5	0-24	Fhp 1500	63
Stufe 6	0-24	Fhp 1750	73

Tabelle 4: Ernährungsaufbau der kontinuierlichen Gruppe Stufe 1 – 6 (BolverCon-Studie)

Die Ernährung wurde nach der Magenentleerungsprobe mit der jeweiligen Laufrate begonnen. Für Diagnostikfahrten etc. wurde die Ernährung unterbrochen und anschließend unverändert wieder gestartet.

2.5.2 Ernährungsaufbau der Bolusgruppe

Die Patienten der Bolusgruppe wurden nach folgendem Schema ernährt:

Stufe	Uhrzeit	Ernährung Σ (ml)	Bolus (ml)	Bolusdauer (min)
Stufe 1	4-8-12-17-22	Fhp 500	100	30
Stufe 2	4-8-12-17-22	Fhp 750	150	30
Stufe 3	4-8-12-17-22	Fhp 1000	200	60
Stufe 4	4-8-12-17-22	Fhp 1250	250	60
Stufe 5	4-8-12-17-22	Fhp 1500	300	60
Stufe 6	4-8-12-17-22	Fhp 1750	350	60

Tabelle 5: Ernährungsaufbau der Bolusgruppe Stufe 1 – 6 (BolverCon-Studie)

Die Patienten erhielten zu fest vorgegebenen Zeiten jeweils über einen Zeitraum von 30 bzw. 60 Minuten die Ernährung als Bolusgabe. Wenn der Zeitpunkt aufgrund einer Intervention oder Diagnostikfahrt nicht eingehalten werden konnte, wurde die Gabe zum nächsten möglichen Zeitpunkt nachgeholt.

Ab dem dritten Tag erhielten die Patienten beider Gruppen zur Ernährung zusätzliche Ballaststoffe in Form von OptiFibre® [Nestlé Health Science (Germany) GmbH] zur Unterstützung der Verdauung. Am ersten Tag wurde ein Messlöffel entsprechend 5 g verabreicht. Die Dosis wurde in den folgenden Tagen um einen Messlöffel pro Tag bis maximal vier Messlöffel, entsprechend 20 g, gesteigert. OptiFibre® wurde bis maximal 10 g (2 ML) in 100 ml Wasser aufgelöst und als Bolus um 4.00 Uhr verabreicht. Die weiteren Löffel wurden in einer zweiten Gabe um 16.00 Uhr appliziert.

2.6 Blutzucker und Insulin

Der angestrebte Blutzuckerwert lag entsprechend dem klinikinternen Standard im Bereich von 100 – 180 mg/dl (5,6 – 10,0 mmol/l). Die Blutzuckermessungen wurden in der kontinuierlichen Gruppe zweistündlich und in der Bolusgruppe jeweils unmittelbar vor und zwei Stunden nach der Bolusgabe durchgeführt. Die Messungen

erfolgten via Precision PCx (FreeStyle Precision Pro, Abbott GmbH) oder im Rahmen der Blutgasanalysen (ABL800 FLEX BGA Gerät, Radiometer GmbH).

Für die Gabe von Insulin bei kontinuierlicher Verabreichung mithilfe einer Spritzenpumpe wurde das klinikinterne Regime angewendet.
Die Insulindosis errechnete sich folgendermaßen:

$$\text{Laufrate Insulin } [\frac{IE}{h}] = \frac{\text{Blutzuckerwert alt } [\frac{mg}{dl}]}{\text{Blutzuckerwert neu } [\frac{mg}{dl}]} \text{ x aktuelle Laufrate } [\frac{IE}{h}]$$

Im Rahmen der kontinuierlichen Gabe wurde versucht den Wert innerhalb von 110 – 150 mg/dl (6,1 – 8,3 mmol/l) zu halten.

2.7 Okklusionsprophylaxe und prokinetische Maßnahmen

Die Okklusionsprophylaxe wurde nach dem klinikinternen Standard durchgeführt. Die Patienten erhielten von Beginn an Laktulose oder Macrogol und im weiteren Verlauf prokinetische Medikamente. Es wurden Laxoberaltropfen, Rizinusöl, Magnesium und Mannit per os, Suppositorien und bei fehlenden Darmgeräuschen Neostigmin intravenös verabreicht.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dennis Freuer vom Lehrstuhl für Epidemiologie am UNIKA-T in Augsburg.
Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 25) von SPSS Inc. (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.
Für die Auswertung der kategorialen Variablen wurde aufgrund der geringen Fallzahl der exakte Test nach Fisher verwendet, für die kontinuierlichen Variablen der Mann-Whitney-U-Test, da diese nicht normalverteilt waren.
Die Untersuchung der wiederholt gemessenen Blutzuckerwerte wurde statistisch mit der Varianzanalyse (ANOVA) untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Beobachtungszeitraum und Ausschluss

Im Zeitraum von November 2016 bis August 2019 wurden die geplanten n = 50 Patienten eingeschlossen. Sowohl in der Bolusgruppe als auch in der kontinuierlichen Gruppe musste jeweils ein Patient ausgeschlossen werden, da die Fortsetzung der enteralen Ernährung bei massivem Reflux nicht möglich war. Das Regurgitationsvolumen war an mehreren Tagen größer als ein Liter. Diese beiden Patienten wurden noch innerhalb des Beobachtungszeitraums (ab dem fünften bzw. zehnten Tag) parenteral ernährt. Drei weitere Patienten mussten aufgrund von Protokollverletzungen ausgeschlossen werden. Davon erhielten zwei Patienten in der kontinuierlichen Gruppe Supportan® statt Fresubin® HP Energy, bei einem Patienten in der Bolusgruppe wurde die Ernährung bei Reflux auf kontinuierlich umgestellt, anstatt das Bolusvolumen zu reduzieren.
Patienten, bei denen die Therapie limitiert und eine palliative Weiterversorgung eingeleitet wurde, wurden nicht ausgeschlossen. Allerdings flossen die Daten ab dem Tag der Entscheidung und Therapieeinstellung nicht mehr in die Auswertung ein. Davon waren in der Bolusgruppe zwei Patienten und in der kontinuierlichen Gruppe ein Patient betroffen.
Die Patientenzahl, die nach der Datenerhebung in die statistische Auswertung eingeschlossen wurde, belief sich somit auf n = 45 Patienten (kontinuierliche Gruppe n = 22, Bolusgruppe n = 23).

3.2 Fachrichtung

Die Patienten waren folgenden Fachrichtungen zugehörig:

Fachrichtung	Kontinuierliche Gruppe	Bolusgruppe
Neurochirurgie	16	14
Unfallchirurgie	0	2
Neuro- und Unfallchirurgie	1	4
Herz- und Thoraxchirurgie	2	2
Herz-, Thorax- und Unfallchirurgie	1	0
Allgemeinchirurgie	0	1
Neurologie	1	0
Urologie	1	0

Tabelle 6: Fachrichtungszugehörigkeit der Studienpatienten

3.3 Beschreibung des Studienkollektives: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, SAPS II, TISS 28, Diabetes mellitus Typ 2, HbA1c, Ernährungsziel

	Bolus	**Kontinuierlich**	
Alter (Jahre)			
Median (IQR: 25%;75%)	61 (29,5;73)	58,5 (49,3;71,8)	p = 0,750*
Geschlecht			
m (%)	11 (48)	8 (36)	
w (%)	12 (52)	14 (64)	p = 0,550**
Größe (cm)			
Median (IQR: 25%;75%)	172 (165;177)	172,5 (169,3;180)	p = 0,329*
Gewicht (kg)			
Median (IQR: 25%;75%)	75 (70;88,5)	80 (70;85)	p = 0,954*
BMI (kg/m^2)			
Median (IQR: 25%;75%)	26,50 (24,1;30,9)	26,02 (24,3;27,9)	p = 0,625*
SAPS II			
Median (IQR: 25%;75%)	35 (26;44,5)	34 (29;39,8)	p = 0,856*
TISS 28			
Median (IQR: 25%;75%)	14 (10;19)	15 (14;19)	p = 0,610*
Diabetes			
ja (%)	2 (9)	4 (18)	
nein (%)	21 (91)	18 (82)	p = 0,414**
HbA1c (mmol/mol)			
Median (IQR: 25%;75%)	37,5 (32,3;42,8)	36,5 (33;42,8)	p = 1,000*
HbA1c ohne Diabetiker			
Median (IQR: 25%;75%)	36,5 (30,8;41)	34 (32,5;40,5)	p = 1,000*
Ernährungsziel (Stufe†)			
Median (IQR: 25%;75%)	4 (3,5;4,5)	4 (4;5)	p = 0,213*

Tabelle 7: Beschreibung des Studienkollektivs, Teil 1

* Mann-Whitney-U-Test

** Exakter Test nach Fisher

† Stufe des Ernährungsziels entsprechend Tabelle 2 und 3

3.3.1 Alter der Studienpopulation

Der Altersmedian lag in der Bolusgruppe bei 61 Jahren, in der kontinuierlichen Gruppe bei 58,5 Jahren. Bei der statistischen Auswertung war dieser Unterschied nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,750).

3.3.2 Geschlechterverteilung

Die verbliebene Gruppe bestand aus 19 Männern und 26 Frauen, die Verteilung in die unterschiedlichen Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich (Exakter Test nach Fisher: p = 0,55). Die Bolusgruppe bestand aus 11 Männern und 12 Frauen, die kontinuierliche Gruppe aus 8 Männern und 14 Frauen.

3.3.3 Größe, Gewicht, BMI

Die beiden Gruppen waren in Bezug auf Größe, Gewicht und BMI vergleichbar.
Der Größenmedian (cm) betrug in der Bolusgruppe 172 cm, in der kontinuierlichen Gruppe 172,5 cm (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,329).
Beim Gewicht (kg) lag der Median in der Bolusgruppe bei 75 kg, in der kontinuierlichen Gruppe bei 80 kg (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,954).
Der Median des BMI (kg/m^2) belief sich in der Bolusgruppe auf 26,50, in der kontinuierlichen Gruppe auf 26,02 (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,625).

3.3.4 SAPS II und TISS 28

Zur besseren Vergleichbarkeit des Schweregrads der Erkrankung der Gruppen wurden der SAPS II- und der TISS 28-Wert herangezogen. Für die Auswertung wurde der höhere Wert der ersten 48 Stunden nach Aufnahme des Patienten berücksichtigt. Der Median des SAPS II lag in der Bolusgruppe bei 35, in der kontinuierlichen Gruppe bei 34 (Mann-Whitney-U-Test: SAPS II p = 0,856). Beim TISS 28-Wert betrug der Median in der Bolusgruppe 14, in der kontinuierlichen Gruppe 15 (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,610). Bei beiden Werten bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

3.3.5 Diabetes mellitus Typ 2 und HbA1c

In der Bolusgruppe war bei zwei Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, in der kontinuierlichen Gruppe bei vier Patienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher: p = 0,414).

Der Median des HbA1c betrug in der Bolusgruppe 37,5 mmol/mol, in der kontinuierlichen Gruppe 36,5 mmol/mol (Mann-Whitney-U-Test: p = 1,000). Auch ohne die Diabetiker bestand bei den HbA1c-Werten kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 1,000).

Alle HbA1c-Werte waren im Normbereich. Bei sieben Patienten in der Bolusgruppe und bei drei Patienten in der kontinuierlichen Gruppe wurden keine Werte bestimmt. Die HbA1c-Werte der Patienten mit Diabetes mellitus in der Bolusgruppe waren in dem von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlenen Bereich zwischen 48 und 58 mmol/mol (55 bzw. 56 mmol/mol) (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). In der kontinuierlichen Gruppe hatte ein Diabetiker einen HbA1c-Wert unterhalb des empfohlenen Bereichs (42 mmol/mol), zwei innerhalb (52 und 54 mmol/mol). Bei einem Diabetiker der kontinuierlichen Gruppe wurde kein Wert erhoben.

3.3.6 Ernährungsziel

Beim Vergleich des Ernährungsziels in beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,213). Der Median entsprach bei beiden Gruppen der Dosis von Tag 4, das heißt die Patienten erhielten 1875 kcal und 94 g Eiweiß pro Tag.

3.4 Beschreibung des Studienkollektivs: Tod, Ziel erreicht, Stuhlgang, Beatmungsdauer, Intensivtage, Krankenhausverweildauer

	Bolus	**Kontinuierlich**	
Tod			
ja (%)	5 (22)	4 (18)	
nein (%)	18 (78)	18 (82)	p = 1,000**
Ziel erreicht			
ja (%)	16 (70)	18 (82)	
nein (%)	7 (30)	4 (18)	p = 0,491**
Tage, bis Ziel erreicht			
Median (IQR: 25%;75%)	7 (6;7,3)	7,5 (6;8)	p = 0,621*
Stuhlgang (Tage bis dahin)			
Median (IQR: 25%;75%)	6 (5;8)	5 (4,3;6,8)	p = 0,322*
Beatmungsdauer (h)			
Median (IQR: 25%;75%)	315 (111;437)	362,5 (174,3;504)	p = 0,323*
Intensivtage (d)			
Median (IQR: 25%;75%)	15 (10,5;23,5)	20,5 (9,3;25,5)	p = 0,699*
Krankenhausverweildauer (d)			
Median (IQR: 25%;75%)	22 (16,5;31)	22,5 (11;27,8)	p = 0,658*

Tabelle 8: Beschreibung des Studienkollektivs, Teil 2
* Mann-Whitney-U-Test
** Exakter Test nach Fisher

3.4.1 Tod

Von den 45 in die Auswertung eingeflossenen Patienten verstarben insgesamt neun, fünf Patienten in der Bolusgruppe, vier Patienten in der kontinuierlichen Gruppe (Exakter Test nach Fisher: p = 1,0). In der Bolusgruppe verstarben zwei, in der kontinuierlichen Gruppe drei Patienten noch im Beobachtungszeitraum.

3.4.2 Ernährungsziel erreicht und dafür nötige Tage

In der Bolusgruppe erreichten 16 Patienten das Ernährungsziel, in der kontinuierlichen Gruppe 18 Patienten (Exakter Test nach Fisher: p = 0,491). Dafür waren 7 bzw. 7,5 Tage nötig (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,621).

Für das Nicht-Erreichen des Ernährungszieles lagen folgende Gründe vor:

Bolusgruppe:

- Ein Patient konnte vor Erreichen des Ernährungsziels wieder selbstständig essen.
- Ein Patient verstarb bereits am dritten Tag.
- Bei einem Patienten wurde am Tag 8 des stationären Aufenthaltes die Therapie limitiert.
- Bei einem Patienten konnte aufgrund der hohen Blutzuckerwerte die Ernährung nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums gesteigert werden.
- Bei zwei Patienten konnte aufgrund von Reflux die Dosis nicht innerhalb von 12 Tagen bis zum Erreichen des Ziels gesteigert werden.
- Ein Patient wurde am Tag 7 vor Erreichen des Ernährungsziels in eine weiterbehandelnde Weaning-Klinik verlegt.

Kontinuierliche Gruppe:

- Ein Patient konnte vor Erreichen des Ernährungsziels wieder selbstständig essen.
- Bei einem Patienten wurde am siebten Tag die Therapie limitiert.
- Bei zwei Patienten konnte aufgrund der Hyperglykämie die Ernährung nicht ausreichend schnell gesteigert werden.

3.4.3 Tage bis zum ersten Stuhlgang

Bei beiden Gruppen wurden die Tage bis zum Auftreten des ersten Stuhlgangs gezählt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,322).

In der Bolusgruppe lag der Median bei 6 Tagen bis zum ersten Stuhlgang. Ein Patient hatte im Beobachtungszeitraum keinen Stuhlgang, er verstarb am dritten Tag des stationären Aufenthaltes.
In der kontinuierlichen Gruppe betrug die Dauer fünf Tage. Alle Patienten dieser Gruppe hatten innerhalb des Beobachtungszeitraumes den ersten Stuhlgang.
Bei der relativen Häufigkeit bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,446).

3.4.4 Beatmungsdauer, Intensivtage und Krankenhausverweildauer

Bei der Beatmungsdauer in Stunden, den Tagen auf der Intensivstation und der Krankenhausverweildauer (in Tagen) bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: Beatmungsdauer p = 0,323, Intensivtage p = 0,699, Krankenhausverweildauer p = 0,658).
Der Median der Krankenhausverweildauer der Bolusgruppe betrug 22 Tage, wobei die Patienten davon durchschnittlich 15 Tage auf der Intensivstation verbrachten. Der Median der Beatmungsdauer lag bei 315 Stunden.
Die Patienten der kontinuierlichen Gruppe verbrachten durchschnittlich 22,5 Tage im Krankenhaus, davon 20,5 Tage auf der Intensivstation. Der Median der Beatmungsdauer betrug 362,5 Stunden.

3.5 Auswertung der Blutzuckerwerte

Es flossen insgesamt 4007 Blutzuckerwerte in die Auswertung ein, 1966 Werte wurden in der Bolusgruppe, 2041 Werte wurden in der kontinuierlichen Gruppe gemessen.
Nicht alle Patienten wurden 12 Tage auf der Intensivstation behandelt. Einige wurden vorher verlegt oder verstarben. Daher wurden zwei Beobachtungszeiträume unterschieden: Es wurden die Werte für den gesamten Zeitraum von 12 Tagen verglichen, aber auch eine Zwischenanalyse nach 6 Tagen erstellt.
Da ausschließlich die Patienten in die Auswertung einflossen, für die pro Tag des jeweiligen Auswertungszeitraumes Blutzuckerwerte vorlagen, ist die Zahl der ausgewerteten Patienten nach 6 Tagen größer.

Anzahl der ausgewerteten Patienten mit Diabetiker:

12 Tage: gesamt n = 31 (Bolus n = 17, Kontinuierlich n = 14)
6 Tage: gesamt n = 43 (Bolus n = 22, Kontinuierlich n = 21)

Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde die Analyse zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse ohne die Diabetiker in den jeweiligen Gruppen wiederholt, auch wenn die Anzahl nicht signifikant unterschiedlich war. Daraus ergaben sich folgende Zahlen:

Anzahl der ausgewerteten Patienten ohne Diabetiker:

12 Tage: gesamt n = 27 (Bolus n = 17, Kontinuierlich n = 10)
6 Tage: gesamt n = 37 (Bolus n = 20, Kontinuierlich n = 17).

Bei der Interpretation der Ergebnisse über 12 Tage muss beachtet werden, dass die ausgeschlossenen Diabetiker alle der kontinuierlichen Gruppe angehörten. Die Diabetiker in der Bolusgruppe verbrachten keine 12 Tage auf der Intensivstation und flossen daher nicht in die Auswertung ein.
Bei der Auswertung für 6 Tage wurden auch die Werte von zwei Diabetikern in der Bolusgruppe bei den Ergebnissen berücksichtigt.

3.5.1 Auswertung der Blutzuckermittelwerte

Bei der Auswertung der Blutzuckerwerte wurden die Mittelwerte für jeden Patienten pro Tag berechnet und anschließend die Gruppen statistisch mit der Varianzanalyse verglichen.

3.5.1.1 Auswertung der Blutzuckermittelwerte für den Zeitraum von 12 Tagen

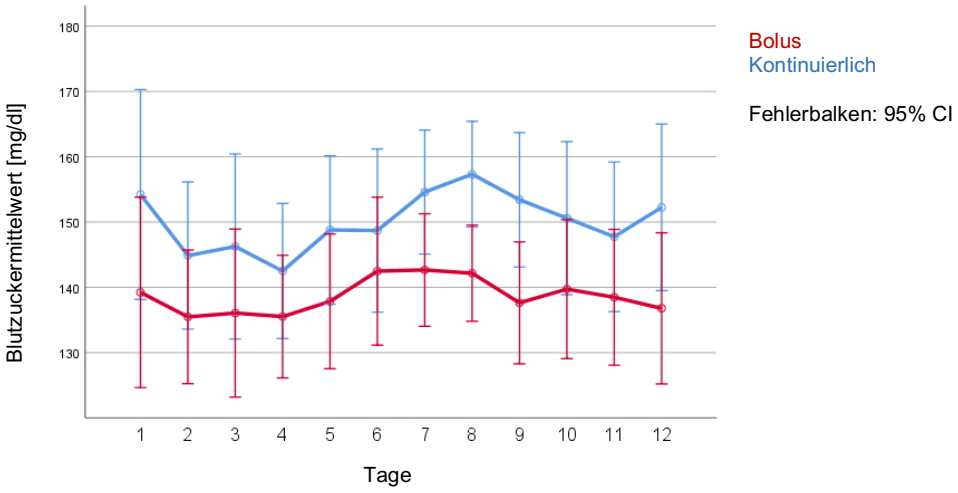

Abbildung 11: Blutzuckermittelwerte, 12 Tage mit Diabetiker (n = 31), ANOVA: p = 0,044

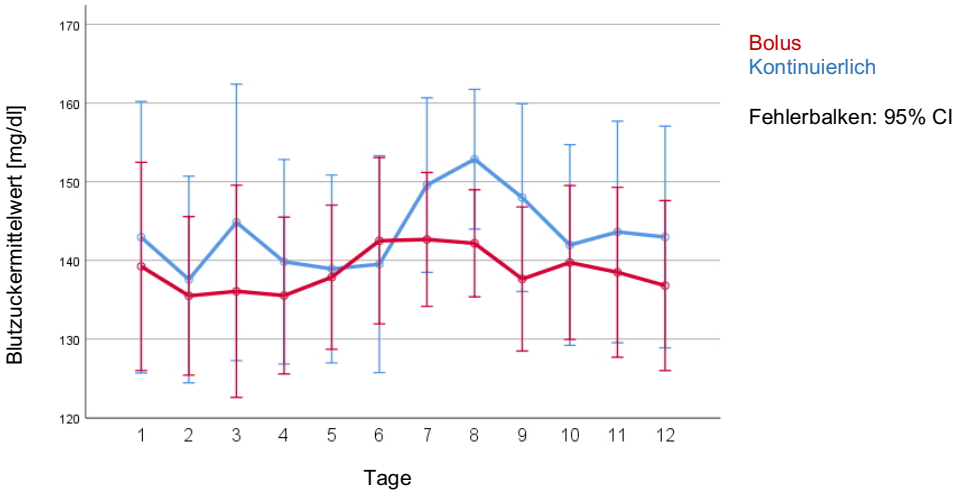

Abbildung 12: Blutzuckermittelwerte, 12 Tage ohne Diabetiker (n = 27), ANOVA: p = 0,387

Bei der Auswertung der Mittelwerte für den Zeitraum von 12 Tagen unter Einschluss der Diabetiker ergab sich eine geringe statistische Signifikanz zugunsten der Bolusgruppe (ANOVA mit Diabetiker: p = 0,044). Diese verschwand nach Ausschluss der Diabetiker (ANOVA ohne Diabetiker: p = 0,387).

3.5.1.2 Auswertung der Blutzuckermittelwerte für den Zeitraum von 6 Tagen

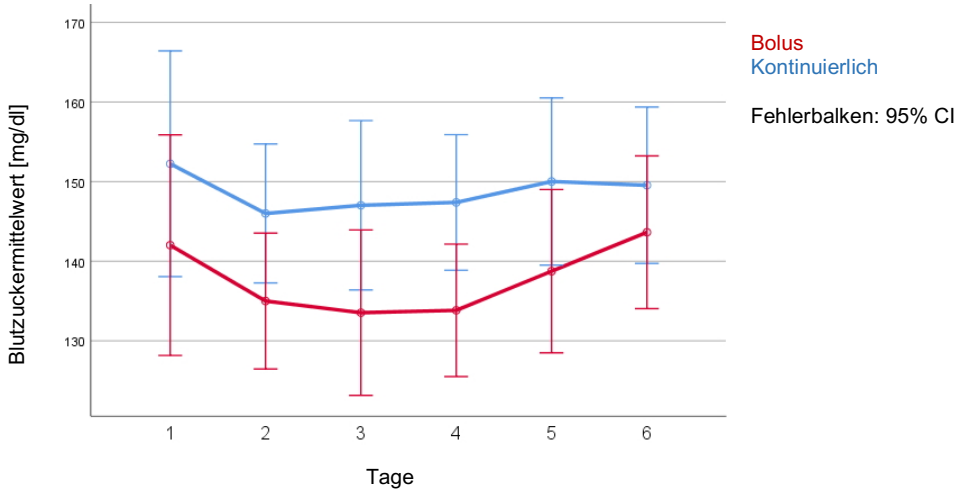

Abbildung 13: Blutzuckermittelwerte, 6 Tage mit Diabetiker (n = 43), ANOVA: p = 0,045

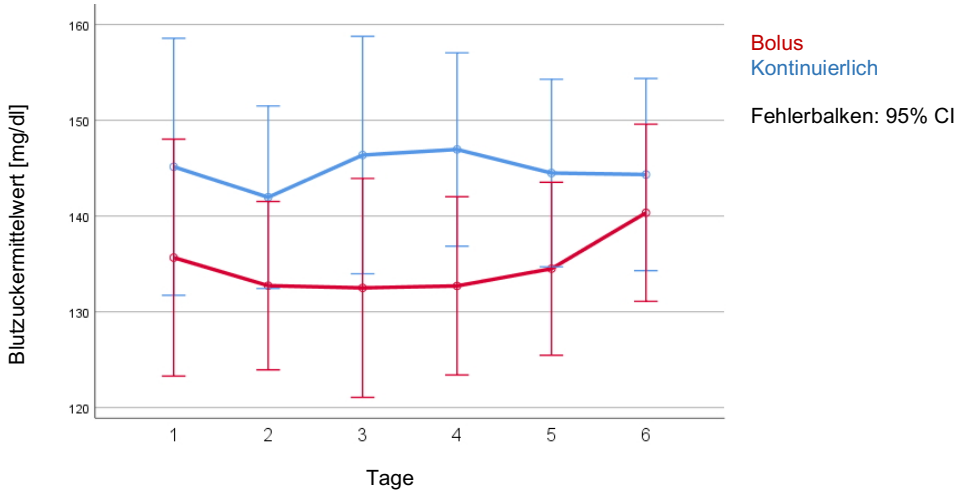

Abbildung 14: Blutzuckermittelwerte, 6 Tage ohne Diabetiker (n = 37), ANOVA: p = 0,057

Auch beim Vergleich der Blutzuckermittelwerte für den Zeitraum von 6 Tagen waren die Werte der Bolusgruppe statistisch gering signifikant niedriger als die Werte der kontinuierlichen Gruppe (ANOVA mit Diabetiker: p = 0,045). Ähnlich wie bei der Untersuchung des Zeitraumes von 12 Tagen war der Unterschied nicht mehr signifikant, wenn die Diabetiker nicht berücksichtigt wurden (ANOVA ohne Diabetiker: p = 0,057).

Die Grafik und vor allem die Tabellen 9 und 10 veranschaulichen, dass die Mittelwerte in den ersten 6 Tagen konstant niedriger waren. Insbesondere an den Tagen 1 bis 5 betrug die Differenz jeweils mindestens 9 mg/dl.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6
Mittelwert mg/dl Bolusgruppe	142	135	134	134	139	144
Mittelwert mg/dl kont. Gruppe	152	146	147	147	150	149
Differenz	**10**	**11**	**13**	**13**	**11**	**5**

Tabelle 9: Differenz zwischen den Blutzuckermittelwerten für die ersten 6 Tage mit den Diabetikern (ANOVA p = 0,045)

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6
Mittelwert mg/dl Bolusgruppe	136	133	133	133	135	140
Mittelwert mg/dl kont. Gruppe	145	142	146	147	144	144
Differenz	**9**	**9**	**13**	**14**	**9**	**4**

Tabelle 10: Differenz zwischen den Blutzuckermittelwerten für die ersten 6 Tage ohne die Diabetiker (ANOVA p = 0,057)

3.5.2 Auswertung der Blutzuckermaximalwerte

Bei der Erhebung der Daten war auffällig, dass mehrere Patienten in der Bolusgruppe zwei Stunden nach der Bolusgabe sehr hohe Zuckerwerte aufwiesen, die sich jedoch ohne die Gabe von Insulin wieder normalisierten. Aus diesem Grund wurden auch die Maximalwerte der beiden Gruppen verglichen.

3.5.2.1 Auswertung der Blutzuckermaximalwerte für den Zeitraum von 12 Tagen

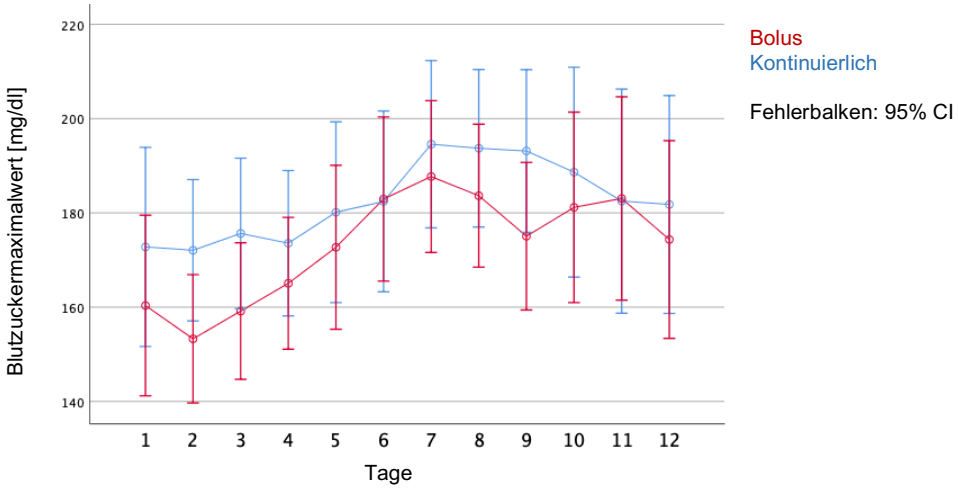

Abbildung 15: Blutzuckermaximalwerte, 12 Tage mit Diabetiker (n = 31), ANOVA: p = 0,273

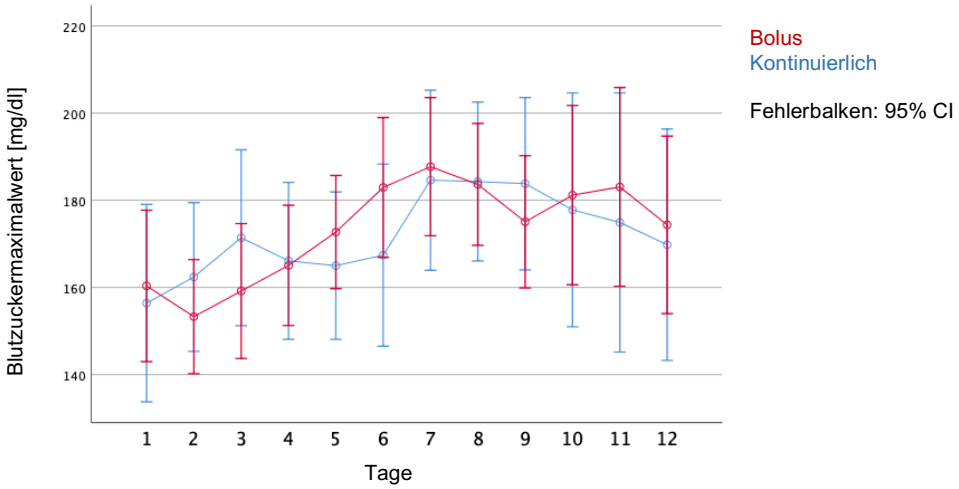

Abbildung 16: Blutzuckermaximalwerte, 12 Tage ohne Diabetiker (n = 27), ANOVA: p = 0,273

Bei der Untersuchung der Maximalwerte für den Zeitraum von 12 Tagen ergab sich kein signifikanter Unterschied, unabhängig davon, ob die Diabetiker in die Analyse einflossen oder nicht (ANOVA mit Diabetiker: $p = 0,273$, ANOVA ohne Diabetiker: $p = 0,881$).
Die Grafik veranschaulicht, dass insbesondere in der Bolusgruppe die Maximalwerte innerhalb der ersten Tage deutlich anstiegen, um sich dann auf einem gewissen Niveau einzupendeln. In der kontinuierlichen Gruppe war dieser Anstieg nicht so deutlich.

3.5.2.2 Auswertung der Blutzuckermaximalwerte für der Zeitraum von 6 Tagen

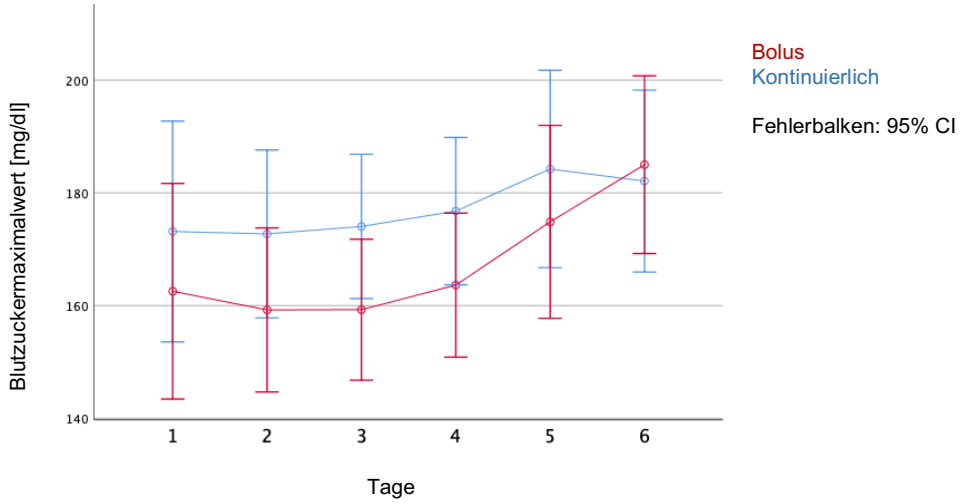

Abbildung 17: Blutzuckermaximalwerte, 6 Tage mit Diabetiker (n = 43), ANOVA: p = 0,242

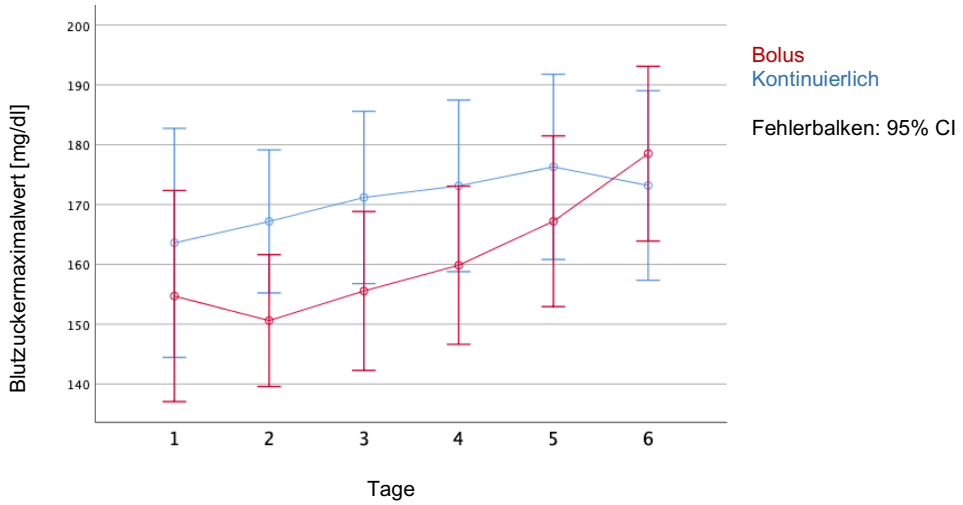

Abbildung 18: Blutzuckermaximalwerte, 6 Tage ohne Diabetiker (n = 37), ANOVA: p = 0,181

Die Datenanalyse für den Zeitraum von 6 Tagen ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Blutzuckermaximalwerte (ANOVA mit Diabetiker: p = 0,242, ANOVA ohne Diabetiker: p = 0,181).

3.5.3 Auswertung der Blutzuckerminimalwerte

3.5.3.1 Auswertung der Blutzuckerminimalwerte für den Zeitraum von 12 Tagen

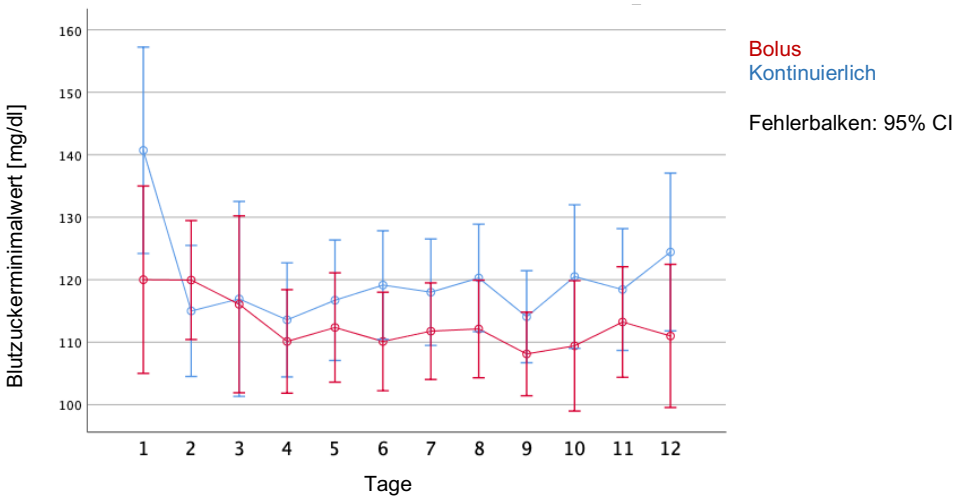

Abbildung 19: Blutzuckerminimalwerte, 12 Tage mit Diabetiker (n = 31), ANOVA: p = 0,09

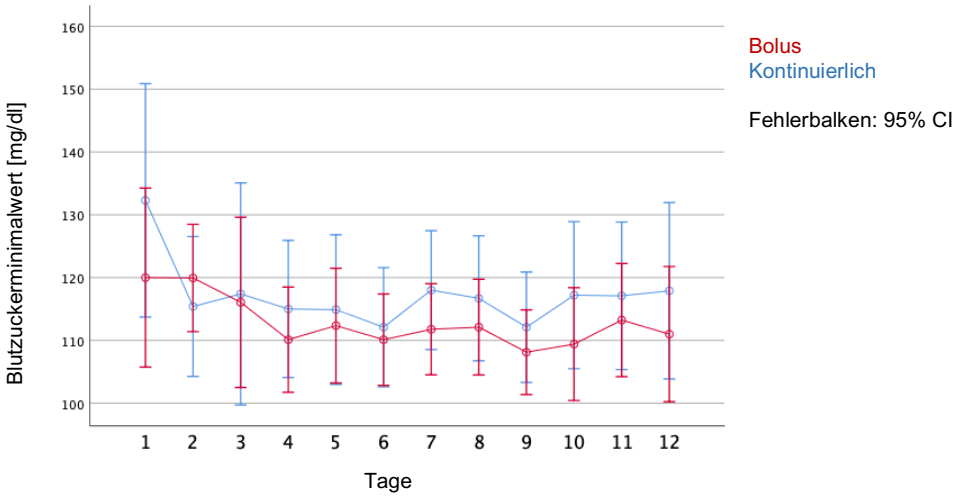

Abbildung 20: Blutzuckerminimalwerte, 12 Tage ohne Diabetiker (n = 27), ANOVA: p = 0,305

Die Minimalwerte waren in den beiden Gruppen für den Zeitraum von 12 Tagen weder mit noch ohne die Diabetiker signifikant unterschiedlich (ANOVA mit Diabetiker: p = 0,09, ANOVA ohne Diabetiker: p = 0,305).

3.5.3.2 Auswertung der Blutzuckerminimalwerte für den Zeitraum von 6 Tagen

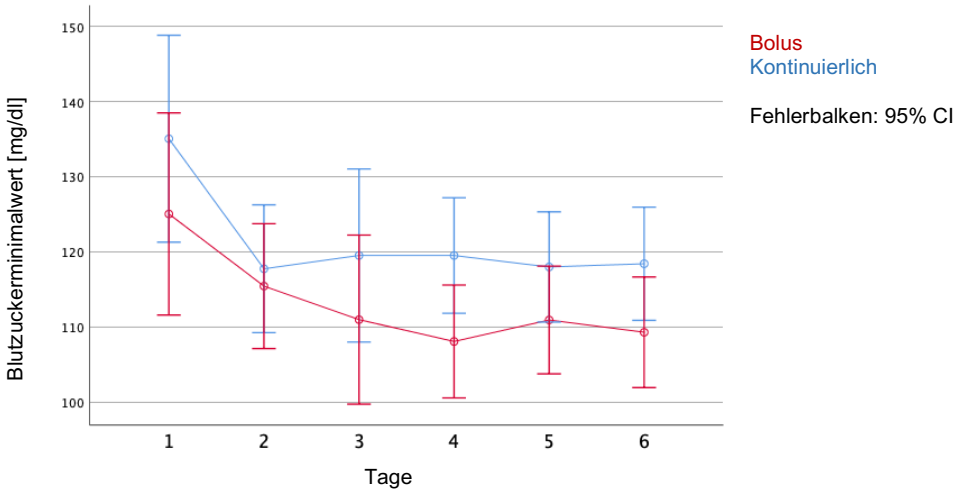

Abbildung 21: Blutzuckerminimalwerte, 6 Tage mit Diabetiker (n = 43), ANOVA: p = 0,039

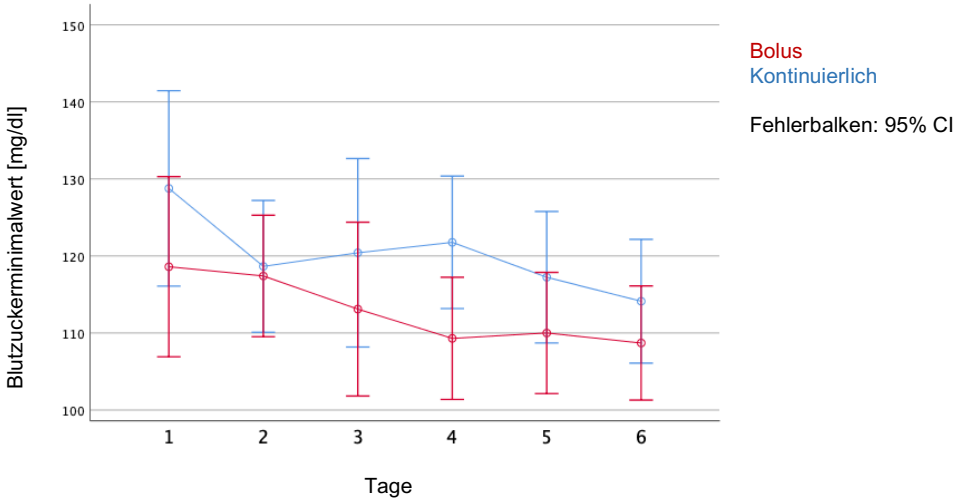

Abbildung 22: Blutzuckerminimalwerte, 6 Tage ohne Diabetiker (n = 37), ANOVA: p = 0,088

Bei der Auswertung der Minimalwerte für den Zeitraum von 6 Tagen waren die Werte in der Bolusgruppe unter Berücksichtigung der Diabetiker statistisch signifikant niedriger (ANOVA mit Diabetiker: p = 0,039). Auch hier war der Unterschied nach Ausschluss der Diabetiker nicht mehr statistisch signifikant (ANOVA ohne Diabetiker: p = 0,088).

3.5.4 Hypoglykämie

Entsprechend der Definition der Deutschen Diabetes Gesellschaft wurde als Warn-Wert für die Hypoglykämie ein Blutzucker ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) gewertet. In der Bolusgruppe traten bei einem Patienten einmalig ein geringerer Wert, bei einem zweiten Patienten initial zwei niedrige Werte auf. Bei letzterem musste für drei Tage Glucose 40 % kontinuierlich i. v. substituiert werden. Im weiteren Verlauf traten beim gleichen Patienten hyperglykäme Blutzuckerwerte auf, die eine Insulinsubstitution notwendig machten. In der Gruppe der kontinuierlich ernährten Patienten wurde bei einem Patienten einmalig nach iatrogener Insulinüberdosierung ein niedriger Wert gemessen, bei einem zweiten Patienten trat einmalig ein niedriger Wert auf. Signifikante Hypoglykämien (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 3,0 mmol/l) traten in keiner Gruppe auf.

3.6 Insulin

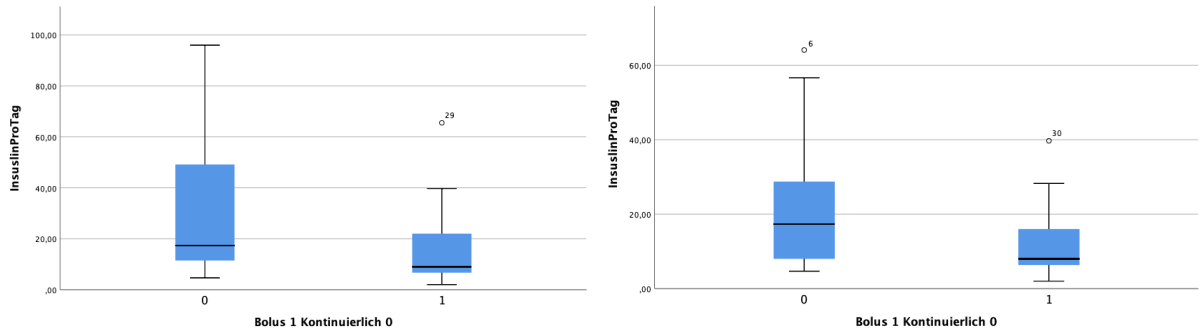

Abbildung 23: Durchschnittliche Insulindosis pro Tag mit (links) und ohne (rechts) Diabetiker, Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: p = 0,141, ohne Diabetiker: p = 0,219

In der kontinuierlichen Gruppe erhielten die Patienten durchschnittlich mehr Insulin, der Unterschied war jedoch weder mit noch ohne Berücksichtigung der Diabetiker statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: p = 0,141, ohne Diabetiker: p = 0,219).

3.7 Noradrenalin

Bei der Gabe von Noradrenalin wurde entsprechend dem SOFA-Score eine Dosis größer als 0,1 µg/kg/min im Tagesdurchschnitt als positiv gewertet. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, unabhängig davon, ob die Diabetiker berücksichtigt wurden oder nicht (Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: p = 0,180, ohne Diabetiker: p = 0,364).
In der Bolusgruppe erhielten fünf von 23 Patienten zusätzlich Hydrocortison (max. 200 mg/24h), in der kontinuierlichen Gruppe sechs von 22 Patienten (Exakter Test nach Fisher: p = 0,738).
In der kontinuierlichen Gruppe erhielt ein Patient zusätzlich für zwei Tage Argipressin (Empressin®, Amomed Pharma GmbH).

3.8 Reflux

Ein Regurgitationsvolumen von mehr als 200 ml wurde als Reflux gewertet, wenn der Ablaufbeutel auf Ohrhöhe lag. Es litten insgesamt 27 von 45 Patienten mindestens

einmal an Reflux. Bei der Verteilung auf die beiden Gruppen bestand statistisch kein signifikanter Unterschied (mit Diabetiker: Bolusgruppe n = 14, kontinuierliche Gruppe n = 13; Exakter Test nach Fisher p = 1,0; ohne Diabetiker: Bolusgruppe n = 13, kontinuierliche Gruppe n = 12, Exakter Test nach Fisher p = 1,0). Auch die relative Häufigkeit, an wie vielen Tagen ihres Aufenthaltes die Patienten an Reflux litten, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: p = 0,634, ohne Diabetiker: p = 0,901).

3.9 Prokinetische Maßnahmen

Bei der Gabe von prokinetischen Medikamenten bzw. bei der Durchführung von prokinetischen Maßnahmen bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: p = 0,461, ohne Diabetiker: p = 0,639).

3.10 Lage der nasogastralen Sonde

In der Bolusgruppe lag die nasogastrale Sonde bei 19 von 23 Patienten tatsächlich gastral. Bei drei Patienten gab es kein Röntgenbild, auf dem die Magensonde zu sehen war. Bei einem Patienten war die Magensonde initial umgeschlagen und die Spitze lag supradiaphragmal. Diese Fehllage wurde unmittelbar korrigiert.
In der kontinuierlichen Gruppe waren 18 von 22 Magensonden richtig platziert, bei zwei Patienten gab es kein entsprechendes Bild. Bei einem Patienten projizierte sich die Spitze der Magensonde auf den Ösophagus, bei einem Patienten auf die Höhe des Zwerchfelldurchtritts. Die Fehllage wurde in beiden Fällen korrigiert.

4. Diskussion

Die Ernährung von Patienten auf der Intensivstation ist komplex und unterliegt vielen Einflüssen. Insbesondere in der operativen Intensivmedizin sind es die Operationen und die häufig damit verbundenen Komplikationen, wie zum Beispiel Nachblutungen und Anastomoseninsuffizienzen, die den Ernährungsmodus und die Verträglichkeit der Ernährung infrage stellen. Die enterale Ernährung wird von vielen favorisiert, weil sie kostengünstiger ist (Elke et al. 2018) und deutlich weniger infektiöse Komplikationen bei der Applikation auftreten. So beobachtet man bei der parenteralen Ernährung (PE) vermehrt das Auftreten einer Bakteriämie; zudem gehört die PE zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer Pilzinfektion (Barrett et al. 2015; Blumberg et al. 2001). Wegen Re-Operationen oder diagnostischen bzw. therapeutischen Interventionen muss die enterale Ernährung nicht selten unterbrochen werden. Auch die Nahrungsintoleranz (Reflux), hervorgerufen durch eine Magen-Darm-Atonie, kann die Substratzufuhr in der schwierigen Phase der Rekonvaleszenz einschränken.

Die BolverCon-Studie war eine prospektive, randomisierte Studie, die einen Vergleich zwischen einer kontinuierlichen Gabe und einer Bolusapplikation der enteralen Ernährung anstellte. Die vorliegende Arbeit überprüfte als Pilotstudie das Konzept, ob durch eine Bolusapplikation der enteralen Ernährung das Kalorienziel trotz Unterbrechungen der enteralen Ernährung zügig erreicht werden kann.

Beide Gruppen waren hinsichtlich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Schwere der Erkrankung ausgeglichen (Tab. 7). Auch die Anzahl der Diabetiker in beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich. Bei allen Patienten, einschließlich der Diabetiker, lag der HbA1c-Wert im Normbereich oder darunter.

Die primären Endpunkte der Studie waren das Erreichen des Ernährungsziels und die dafür benötigten Tage. Die Zeitmessung begann mit der Aufnahme auf die Intensivstation. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (Bolusgruppe 7 Tage versus kontinuierliche Gruppe 7,5 Tage, $p = 0,621$; Ziel erreicht ja/ nein: $p = 0,491$).

Im Hinblick auf alle weiteren untersuchten Parameter wie die Beatmungsdauer, die Dauer des Intensivaufenthaltes, die Krankenhausverweildauer und die Katecholamindosis konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Tab. 8).

Nur wenige klinische Studien verglichen die kontinuierliche Zufuhr mit einer Bolusgabe enteraler Ernährungslösungen.
Bei Serpa et al. erreichten die Patienten in beiden Gruppen innerhalb von drei Tagen 80 % des angestrebten Ernährungsziels von 25 kcal/kg KG/Tag, allerdings wurde die Ernährung erst 4,5 (Bolusgruppe) bzw. 2,2 Tage (kontinuierliche Gruppe) nach Beginn der Intensivtherapie gestartet. Bezüglich des Erreichens des Kalorienziels bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Fallzahl war in dieser Studie sehr gering (14 Patienten pro Studienarm) und der Beobachtungszeitraum endete nach 72 Stunden (Serpa et al. 2003).

Interessante Ergebnisse zeigten auch die Studien von MacLeod et al. und Hiebert et al. Die Arbeitsgruppe um MacLeod untersuchte 164 Patienten, von denen 160 in die Auswertung einflossen. Die Hälfte der Patienten erreichte innerhalb von drei Tagen das Kalorienziel. Bis zum Start der Ernährung vergingen bei den intermittierend ernährten Patienten 1,76, bei den kontinuierlich ernährten Patienten 1,89 Tage. Die Studie konnte bei der Dauer bis zum Erreichen des Ernährungsziels einen signifikanten Vorteil ($p = 0,01$) zugunsten der intermittierend ernährten Patienten detektieren, bei der Letalität bestand jedoch kein Unterschied (MacLeod et al. 2007). Das Studienprotokoll lässt sich gut mit dem Protokoll der BolverCon-Studie vergleichen. Eventuell hätte unser Ergebnis mit einer höheren Fallzahl ebenfalls statistische Signifikanz erreicht (7 Tage bei der Bolusgruppe versus 7,5 Tage bei der kontinuierlichen Gruppe).

Die Arbeit von Hiebert et al. berichtete von Verbrennungspatienten, bei denen die Bolusapplikation lediglich zehn Minuten dauerte. Hier erreichten die kontinuierlich ernährten Patienten je nach Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche das Ernährungsziel nach 2 bzw. 3 Tagen, die intermittierend ernährten Patienten nach 3,5 bzw. 5 Tagen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Auch hier

wurde die Ernährung nach Abklingen der initialen Ileussymptomatik gestartet (Hiebert et al. 1981).

In einer Studie von Evans et al. erreichten die Patienten im Durchschnitt innerhalb von 24 Stunden über 80 % des Ernährungsziels, das jedoch nicht näher definiert wurde. Die Patienten wurden über eine neu angelegte PEG ernährt, allerdings ist nicht ersichtlich, wann diese eingebracht und die Ernährung gestartet wurde. Insofern ist ein Vergleich mit unseren Daten nicht möglich (Evans et al. 2016).

Die durchschnittliche Dauer von 7 Tagen in der Bolusgruppe bzw. 7,5 Tagen in der kontinuierlichen Gruppe in der BolverCon-Studie deckt sich mit der Studienlage und entspricht dem oberen Grenzwert, den die DGEM bis zum Erreichen des angestrebten Kalorienziels empfiehlt (Elke et al. 2018).

Bei der Untersuchung der Blutzuckerwerte und des Insulinbedarfs sowie der Refluxmenge konnten zwar keine signifikanten Unterschiede gemessen werden, allerdings zeichnete sich bei diesen Ergebnissen jeweils ein Trend ab. Die Blutzuckerwerte waren bei den Bolus-Patienten in der Regel niedriger und es wurde tendenziell weniger Insulin benötigt. Schwerer Reflux hingegen trat eher in der Gruppe der Bolus-Patienten auf.

Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels ist Teil der hormonellen Antwort des Stressstoffwechsels, wobei der Körper versucht Energie und Aminosäuren (AS) rasch zur Verfügung zu stellen. Dies geschieht unter anderem durch Gluconeogenese in der Leber aus glukoplastischen AS, die zum Teil aus der Proteolyse der Muskulatur stammen. Die Bedeutung einer Hyperglykämie für den Krankheitsverlauf und das Behandlungsergebnis ist durch eine Vielzahl von Studien für Patienten z. B. mit Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Schädel-Hirn-Trauma schon dokumentiert worden (Capes et al. 2000; Capes et al. 2001; Kurtz & Rocha 2020; Weir et al. 1997).
Schwer kranke Patienten mit Apoplex und akutem Myokardinfarkt haben mit einer Hyperglykämie, insbesondere wenn diese bei Aufnahme in das Krankenhaus besteht, eine höhere Letalität. Dies gilt auch für operative septische Patienten (Hartl et al. 2013; Umpierrez et al. 2002).

Umpierrez et al. werteten in Atlanta retrospektiv die Blutzuckerwerte von 1886 unselektionierten Patienten bei Aufnahme aus. Von einer Hyperglykämie wurde gesprochen, wenn der Nüchternblutzucker höher als 126 mg/dl (7,0 mmol/l) war oder zweimalig ein zufällig gemessener Blutzuckerwert über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) vorlag. Dabei wurde unterschieden, ob bereits ein Diabetes mellitus bekannt war oder nicht. Da bei Aufnahme keine HbA1c-Werte bestimmt wurden, konnte aber nicht zwischen einem bislang nicht diagnostizierten Diabetes und einer Hyperglykämie im Rahmen der Erkrankung unterschieden werden. Die Patienten mit einer neu diagnostizierten Hyperglykämie hatten unter anderem eine längere Krankenhausverweildauer, mussten häufiger auf einer Intensivstation behandelt werden und hatten eine signifikant höhere Letalität (neu aufgetretene Hyperglykämie 16%, Hyperglykämie bei bereits bekanntem DM 3%, Normoglykämie 1,7%) (Umpierrez et al. 2002).

2001 konnten Van den Berghe et al. in einer monozentrischen Studie, dem Leuven Surgical Trial, mit einer strengen Blutzuckereinstellung [Zielbereich 80 – 110 mg/dl (4,4 – 6,1 mmol/l)] die Letalität von Patienten, die mindestens fünf Tage auf einer Intensivstation lagen, signifikant senken. In der Vergleichsgruppe wurden Werte im Bereich 180 – 200 mg/dl (10,0 – 11,1 mmol/l) toleriert (Van den Berghe et al. 2001). Die Studie wurde kontrovers diskutiert. Ein Hauptkritikpunkt war der vorzeitige Abbruch der Studie, sodass die Ergebnisse falsch positiv verzerrt wurden. Zudem war die Letalität in der Kontrollgruppe deutlich höher als in einem vergleichbaren Patientenkollektiv normalerweise zu erwarten gewesen wäre (Hartl et al. 2013). Die NICE-SUGAR Studie untersuchte hingegen eine liberale Blutzuckereinstellung, bei der der Blutzuckerwert kleiner 180 mg/dl (10,0 mmol/l) eingestellt wurde. Die Vergleichsgruppe erhielt eine strenge Einstellung zwischen 81 und 108 mg/dl (4,5 – 6,0 mmol/l). In der liberalen Gruppe war die Letalität geringer und es traten weniger Hypoglykämien auf (Finfer et al. 2009).

Im Jahr 2012 zeigten die Autoren zudem, dass insbesondere die Patienten mit wiederholter Hypoglykämie eine schlechtere Prognose hatten (Finfer et al. 2012). Hypoglykämie hat verschiedene negative Effekte: Thrombozyten und neutrophile Granulozyten werden vermehrt aktiviert und interagieren mit dem Endothel; die Adrenalinfreisetzung ist deutlich erhöht. Dies bewirkt eine Störung der

Mikrozirkulation und verstärkt zudem auch die Aktivierung von Entzündungszellen. Alle Effekte stören die Endothel-vermittelte Vasodilatation und damit die Mikrozirkulation. Diese Effekte treten nicht nur bei bekannten Diabetikern auf und erhöhen ihr Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, sondern auch bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (Suh & Kim 2015).

Somit sind sowohl die Hypo- wie auch die Hyperglykämie mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet (Dungan et al. 2009; Finfer et al. 2012). Ebenso ungünstig sind starke Blutzuckerschwankungen und insbesondere bei kritisch kranken Patienten wird auch eine erhöhte Sterblichkeit festgestellt, wenn der Blutzuckerspiegel stark variiert. Bei diesen Patienten findet man eine vermehrte Apoptoserate bei Endothelzellen (Dungan et al. 2009). Die Hyperglykämie steigert durch die Reduktion von molekularem Sauerstoff in der Atmungskette die Bildung von Sauerstoffradikalen. Diese sehr reaktiven Moleküle beeinträchtigen an zahlreichen Stellen die Zellfunktion. Dies wird als oxidativer Stress bezeichnet (Chaudhuri & Umpierrez 2012). Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus ist keine Voraussetzung für diesen biochemischen Prozess (Capes et al. 2001).

Die DGEM empfiehlt die Einstellung des Blutzuckers bei Intensivpatienten in einem Bereich von 140 – 200 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/l). Wenn eine Insulingabe dafür nötig ist, sollte die angestrebte Blutzuckerkonzentration aufgrund der Gefahr der Hypoglykämie nicht niedriger als 110 mg/dl (6,1 mmol/l) sein (Hartl et al. 2013).

Die Tendenz zu niedrigeren Blutzuckerwerten und reduziertem Insulinbedarf impliziert unter Berücksichtigung der eben geschilderten Aspekte die Frage, ob die Bolusernährung auch beim Intensivpatienten physiologischer ist und die Ergebnisse hierdurch erklärbar werden.

Laut der Empfehlung 26 der S2k-Leitlinie der DGEM kann die gastrale Ernährung kontinuierlich oder in Form von Bolusgaben durchgeführt werden (Elke et al. 2018). Es wird keine Angabe über die Dauer der Bolusgaben gemacht.
Ichimaru unterscheidet bei der Ernährung des kritisch Kranken, wie in Abbildung 24 veranschaulicht, zwischen kontinuierlicher, zyklischer, intermittierender und Bolusernährung (Ichimaru 2018).

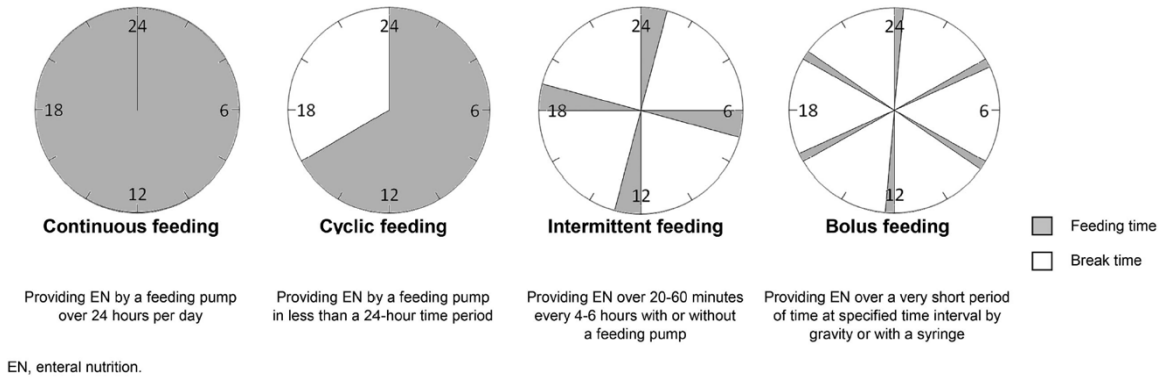

Abbildung 24: Die Möglichkeiten der enteralen Ernährung des kritisch Kranken (Ichimaru 2018)

In den meisten Studien wird nur zwischen einer kontinuierlichen und einer intermittierenden Ernährung unterschieden. Dabei werden die beiden Begriffe intermittierend und Bolusernährung meist synonym verwendet.
Vor der Einführung der Ernährungspumpen, wie sie heute weitgehend benutzt werden, wurden die Patienten auf Intensivstationen mit schnellen Bolusgaben via Spritzen ernährt. Dabei wurden häufig gastrointestinale Komplikationen wie Übelkeit und Erbrechen aufgrund der schnellen Magendehnung beobachtet. Diese nahmen unter der kontinuierlichen Gabe mithilfe der Pumpen ab (Marik 2015).

Wie im Punkt 1.8.2 dargestellt, wird die Akutphase bei kritisch kranken Patienten von einer katabolen Stoffwechsellage und Immobilisierung geprägt, die mit einer nicht-nekrotisierenden Myopathie und einem raschen Verlust an Muskelmasse einhergehen (Marik 2015; Patel et al. 2018). Der Verlust an Muskelmasse führt nicht nur zu einer ausgeprägten Muskelschwäche, sondern wird unter anderem auch mit einer schlechteren Wundheilung, einer höheren Rate an nosokomialen Infektionen und einer längeren Beatmungsdauer in Verbindung gebracht (Patel et al. 2018). Verschiedene Studien an Tieren und Menschen haben versucht die positiven Aspekte der intermittierenden Ernährung aufzuzeigen, da diese der physiologischen Form der Nahrungsaufnahme des Menschen am nächsten kommt.

In einer Untersuchung an neugeborenen Schweinen wurden die kontinuierliche und die Bolusernährung im Hinblick auf die Synthese von Muskeleiweiß untersucht. Durch die intermittierende Proteingabe konnten bei den entsprechend ernährten

Schweinen höhere Plasmakonzentrationen an AS und Insulin sowie eine höhere Proteinsynthese erreicht werden im Vergleich zu den Schweinen, die kontinuierlich ernährt wurden (Gazzaneo et al. 2011). Auch bei Untersuchungen an gesunden Erwachsenen konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass etwa 45 bis 90 Minuten nach der Verabreichung eines Proteinbolus die Muskeleiweißsynthese für ca. 90 Minuten ansteigt, um anschließend wieder auf das Ausgangsniveau abzufallen (Marik 2015). Die Proteinsynthese normalisiert sich ca. drei Stunden nach der initialen Bolusgabe wieder, auch wenn weiter Proteine zugeführt werden. Es tritt ein Sättigungseffekt ein. Dieser wird als „muscle full effect“ bezeichnet (Atherton et al. 2010; Marik 2015).

O’Keefe und Mitarbeiter untersuchten bei einer Gruppe gesunder Probanden den Einfluss der enteralen Ernährung auf die Sekretion des Pankreas bzw. der Galle. In dieser Studie wurde neben der enteralen (duodenalen) Ernährung eine Gruppe mit oraler Nahrungszufuhr untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die enterale Ernährung (im Vergleich zur parenteralen Ernährung) die Sekretion von Tryptase, Amylase, Lipase und Gallensäuren stimuliert und dass bei der oral applizierten Ernährung der Effekt am deutlichsten war (O’Keefe et al. 2003).

Experimentelle Studien zeigen, dass AS, die in die Portalvene appliziert werden, zwar nicht zu einer wesentlich effizienteren Proteinsynthese in der Leber beitragen als peripher venös verabreichte AS, allerdings zu einer deutlich effizienteren Muskelproteinsynthese (Kraft et al. 2012).

Chowdhury et al. haben beide Ernährungsformen an zwölf freiwilligen Probanden getestet. Neben der gesteigerten Proteinsynthese konnte nach einer Bolusgabe von 400 ml einer hochkalorischen Trinknahrung auch ein gesteigerter Blutfluss in den Mesenterialgefäßen und ein höherer Anstieg der Insulinkonzentration gemessen werden. Die Blutzuckerspitzenwerte 30 Minuten nach Ernährungsbeginn waren in beiden Studienarmen vergleichbar, über den Zeitraum von vier Stunden zwischen den Bolusgaben waren die Werte in der Bolusgruppe jedoch niedriger (Chowdhury et al. 2016). Dieses Ergebnis deckt sich nicht exakt mit unseren Beobachtungen. Über den intestinalen Blutfluss kann anhand unserer Studie keine Aussage getroffen werden, aber man kann anzweifeln, ob von gesunden jungen Männern

(Altersdurchschnitt 22,7 Jahre) (Chowdhury et al. 2016) auf den kritisch Kranken auf der Intensivstation geschlossen werden kann.

Als relevante Regurgitation wurde ein Volumen von 200 ml festgelegt (Ablaufbeutel auf Ohrhöhe). Die DGEM empfiehlt bei abdominal-chirurgischen Patienten diese Menge als Schwellenwert, bei der die Zufuhr modifiziert werden sollte (Hartl et al. 2013).

Mechanische Ventilation führt bei der Hälfte der Intensivpatienten zu einer verzögerten Magenentleerung, bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sogar bei 80 % (Fruhwald et al. 2008).
In unserer Studienpopulation hatten 27 von 45 Patienten mindestens einmal Reflux. Dies entspricht den oben genannten Zahlen.
Bei der Verteilung auf die beiden Gruppen sowie bei der relativen Häufigkeit bestand statistisch kein signifikanter Unterschied (mit Diabetiker: Verteilung $p = 1,0$, relative Häufigkeit $p = 0,634$; ohne Diabetiker: Verteilung $p = 1,0$, relative Häufigkeit $p = 0,901$). Dies steht im Einklang mit der vorhandenen Literatur. Auch in anderen Studien, die intermittierende mit kontinuierlicher Ernährung verglichen, wurde kein Unterschied bei Reflux bzw. Erbrechen detektiert (Nasiri et al. 2017; Serpa et al. 2003).

Es ist allerdings auffällig, dass schwerer Reflux vor allem in der Bolusgruppe anzutreffen war. Bei acht Patienten trat an mindestens 25 % der Tage Reflux auf. Sieben dieser Patienten gehörten zur Bolusgruppe, einer davon war Diabetiker.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ähnelt auch dem Ergebnis der Studie von Ciocon et al. von 1992. In dieser Studie wurde bei den intermittierend ernährten Patienten zweimal so häufig eine Aspiration verzeichnet. Der Unterschied erreichte aber wie bei uns keine statistische Signifikanz (Ciocon et al. 1992).

Vasopressoren reduzieren den Blutfluss im Splanchnikusgebiet und beeinträchtigen dadurch die gastrointestinale Motilität (Fruhwald et al. 2008). Da auf diesem Aspekt nicht das Hauptaugenmerk der Studie lag, wurde lediglich unterschieden, ob die Patienten Noradrenalin erhielten oder nicht. Als kritische Dosis wird beim SOFA-Score die Gabe von mindestens 0,1 μg/kg/min für eine Stunde betrachtet (Vincent et al. 1996). Um Störungen auszuschließen, die beispielsweise durch postoperatives bzw. postinterventionelles Setting entstehen, wurde die Vasopressorengabe als positiv gewertet, wenn im Tagesverlauf im Durchschnitt mindestens 0,1 μg/kg/min Noradrenalin notwendig war. Alle Patienten, die positiv gewertet wurden, erfüllten somit die Kriterien des SOFA-Scores.

Ohbe et al. verglichen 2019 die Effekte einer frühen enteralen (innerhalb von 24 bis 48 Stunden) mit denen einer späten enteraler Ernährung und den Einfluss einer niedrigen, mittleren und hohen Noradrenalin-Dosis. Eine frühe enterale Ernährung konnte unabhängig davon, ob die Patienten eine niedrige oder mittlere Noradrenalindosis erhielten, im Gegensatz zu den Patienten mit hoher Noradrenalindosis die 28-Tage-Mortalität signifikant senken. Die Autoren schrieben dies am ehesten der deutlich geringeren Patientenzahl dieser Gruppe zu. Sie schlossen daraus, dass nicht die Dosis des Noradrenalins entscheidend war, sondern der frühe Beginn der Ernährung (Ohbe et al. 2020). Auch die Autoren anderer Studien kamen zu dem Schluss, dass die Dosis bzw. Notwendigkeit eines Vasopressors nicht automatisch mit einer Intoleranz der enteralen Ernährung einhergeht (Mancl & Muzevich 2013; Wells 2012). Dementsprechend wurde die Noradrenalingabe in unserer Untersuchung nicht weiter nach der Dosis differenziert. Bei beiden Studiengruppen bestand kein signifikanter Unterschied bei der relativen Häufigkeit der Noradrenalingabe (Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: $p = 0,180$, ohne Diabetiker: $p = 0,364$).

Die am meisten gefürchtete Komplikation der enteralen Ernährung unter Vasopressorgabe ist die non-okklusive Darmischämie (Wells 2012). Bei keinem der Studienpatienten trat diese Komplikation auf.

Diese Untersuchung hat eine Reihe von Einschränkungen:

Diese Studie wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob durch eine Bolusernährung zeitnah das Kalorienziel bei der enteralen Ernährung erreicht werden kann. Die Anzahl der untersuchten Patienten lässt keine Aussage über einen Unterschied hinsichtlich der Letalität zu, da wir vorab keine Fallzahlkalkulation vorgenommen hatten. Ebenso ist das Ergebnis, dass die Blutzuckerspiegel in der Bolusgruppe niedriger waren, lediglich eine Beobachtung, die durch eine entsprechende Fallzahlkalkulation bzw. Studie überprüft werden muss. Der Einfluss der analgosedierenden Medikation auf die Darmtätigkeit wurde nicht untersucht. Hierdurch könnten die Ergebnisse beeinflusst worden sein, da diese Substanzen die propulsive Darmtätigkeit inhibieren und damit zur Intoleranz der enteralen Ernährung beitragen können.
Der Energieumsatz des kritisch kranken Patienten ist keine statische Größe, sondern unterliegt großen inter- und intraindividuellen Schwankungen und bedarf einer häufigen Reevaluation. Er kann mit dem Ruheenergieumsatz (60 bis 70 % des Gesamtumsatzes) eines in Bezug auf Größe, Gewicht und Geschlecht ähnlichen gesunden Menschen verglichen werden. Dennoch gibt es auch bei den Intensivpatienten Faktoren, die den Energiebedarf deutlich steigern bzw. reduzieren können. Die Steigerung der Körpertemperatur um 1° Celsius erhöht z. B. den Energiebedarf um circa 13 % (Rümelin & Mayer 2013). Diese Faktoren erschweren die Bestimmung zusätzlich.
Den Goldstandard stellt heute die indirekte Kalorimetrie dar. Diese wird auch von der DGEM in der bereits mehrfach zitierten neuen Leitlinie empfohlen (Elke et al. 2018). Diese Messung ist jedoch technisch aufwendig und störanfällig, insbesondere wenn eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration notwendig ist (FiO_2 > 0,6). Außerdem erfordert sie eine entsprechende Erfahrung des Personals. Die Autoren der Leitlinie weisen darauf hin, dass das empfohlene Gerät Deltatrac® nicht mehr verfügbar ist und vorhandene Geräte nicht mehr gewartet werden. Bis jetzt existiert kein validiertes Nachfolgegerät (Elke et al. 2018; Rümelin & Mayer 2013). Da kein entsprechendes Gerät vorhanden war, nahmen wir das ideale Körpergewicht und legten das Kalorienziel auf 20 bis 25 kcal/kg KG/d fest.

Die Position der Ernährungssonde war nicht bei allen Patienten sicher gastral. Diese Inhomogenität könnte die Komplikation Reflux beeinflusst haben. Bei der Kalorienberechnung wurde die Zufuhr an Fett durch die Propofolmedikation nicht berücksichtigt.

5. Zusammenfassung

Bei den untersuchten Hauptaspekten, dem Erreichen des Ernährungszieles und der Einstellung der Blutzuckerwerte, zeichnete sich ein Trend zugunsten der Bolusernährung ab.

Das Ernährungsziel wurde in der Bolusgruppe im Mittel etwas schneller erreicht (7 versus 7,5 Tage, $p = 0,621$). Bei der Auswertung der Blutzuckermittelwerte war der 6-Tage-Vergleich ohne Berücksichtigung der Diabetiker knapp nicht signifikant ($p = 0,057$), mit den Diabetikern war der Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Bolusgruppe signifikant ($p = 0,045$).

Darüber hinaus kann man festhalten, dass die Blutzuckermittelwerte sowie die Blutzuckerminimalwerte in der Bolusgruppe fast durchgehend niedriger waren, während bei den Maximalwerten keine Unterschiede bestanden.

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Bolusernährung auch bei kritisch kranken Patienten der physiologischeren Ernährungsform entspricht und ihr aufgrund metabolischer Aspekte eventuell der Vorzug gegeben werden sollte.

Während die Bolusernährung bei den oben genannten Aspekten Vorteile vermuten lässt, scheinen die gastrointestinalen Komplikationen in Form von schwerem Reflux in dieser Gruppe jedoch häufiger aufzutreten.

Jenseits der erhobenen Daten und statistischen Auswertungen ist festzuhalten, dass die Bolusernährung mit einem höheren Arbeitsaufwand im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe im klinischen Alltag verbunden ist.

Gerade in Anbetracht des Umstandes, dass es bisher keine eindeutige Empfehlung zugunsten der Bolusernährung gibt (Patel et al. 2018) und auch am Universitätsklinikum Augsburg keine eindeutigen Vorteile nachgewiesen werden konnten, sollte das in der jeweiligen Klinik am besten etablierte Verfahren verwendet werden.

Auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Augsburg werden die Patienten weiterhin kontinuierlich ernährt, um auch in Zukunft eine effiziente und wenig zeitaufwendige Kalorienzufuhr zu gewährleisten.

Die Fallzahl von n = 50 Patienten und die zum Teil knappen Ergebnisse lassen derzeit keine eindeutige Empfehlung zu, spornen jedoch zu weiteren Studien mit höheren Fallzahlen an.

6. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmuth Forst für das Überlassen des Themas, die wissenschaftliche Einschätzung und die konstruktiven Vorschläge.

Außerdem danke ich besonders Herrn Dr. Ulrich Jaschinski für die hervorragende und zuverlässige Begleitung und die wissenschaftliche Expertise in allen Phasen der Entstehung dieser Doktorarbeit. Ohne seine Unterstützung wäre meine Arbeit nicht fertig geworden.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Marc Schäfer, Fachpfleger für Intensivpflege und Anästhesie, für die Anleitung und Motivation der Intensivpflegekräfte in Bezug auf das Studienprotokoll. Seine kreativen Ideen und Vorschläge sowie praktischen Einwände haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.
Ich bedanke mich bei allen Pflegekräften der Operativen Intensivstationen des Klinikum Augsburg für ihren zuverlässigen Einsatz.

Ich danke stellvertretend für alle ärztlichen Kolleginnen und Kollegen auf den Intensivstationen Frau Oberärztin Frau Dr. Maria Zanquila, Frau Dr. Sieglinde Marquart, Frau Michaela Andritzky und Herrn Dr. Alexander Mück für die gewissenhafte Unterstützung.

Mein besonderer Dank geht außerdem an Herrn Dennis Freuer vom Lehrstuhl für Epidemiologie am UNIKA-T in Augsburg für die hervorragende Betreuung bei der statistischen Auswertung.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinem Mann Martin sowohl für seine Geduld, seine unermüdliche fachliche und persönliche Unterstützung als auch seine konstruktive Kritik bedanken. Nur so konnte diese Arbeit Realität werden.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern. Mit Liebe, Verständnis und Geduld haben sie mich von Kindesbeinen an unterstützt und mich in meinen privaten und beruflichen Zielen bestärkt. Dank ihrer Unterstützung und Motivation aber auch ehrlichen und konstruktiven Kritik konnte ich meine beruflichen Wünsche verwirklichen und diese Arbeit erstellen.

7. Tabellen und Abbildungen

7.1 Tabellen

Tabelle 1: Mittlerer Körperbau nach Größe und Geschlecht (Statistisches Bundesamt).....34
Tabelle 2: Kalorienziel entsprechend Idealgewicht (Klinikinterner Standard).....35
Tabelle 3: Stufen der Ernährung (Klinikinterner Standard).....35
Tabelle 4: Ernährungsaufbau der kontinuierlichen Gruppe Stufe 1 – 6 (BolverCon-Studie).....36
Tabelle 5: Ernährungsaufbau der Bolusgruppe Stufe 1 – 6 (BolverCon-Studie).....37
Tabelle 6: Fachrichtungszugehörigkeit der Studienpatienten.....40
Tabelle 7: Beschreibung des Studienkollektivs, Teil 1
* Mann-Whitney-U-Test
** Exakter Test nach Fisher
† Tag des Ernährungsziels entsprechend Tabelle 2 und 3.....41
Tabelle 8: Beschreibung des Studienkollektivs, Teil 2
* Mann-Whitney-U-Test
** Exakter Test nach Fisher.....44
Tabelle 9: Differenz zwischen den Blutzuckermittelwerten für die ersten 6 Tage mit den Diabetikern (ANOVA p = 0,045).....50
Tabelle 10: Differenz zwischen den Blutzuckermittelwerten für die ersten 6 Tage ohne die Diabetiker (ANOVA p = 0,057).....50

7.2 Abbildungen

Abbildung 1: Der Wandaufbau des Gastrointestinaltraktes (Welsch 2003)..... 11
Abbildung 2: Die Einflüsse auf das Mikrobiom des menschlichen GIT (Cresci & Bawden 2015)..... 15
Abbildung 3: Einflussfaktoren auf das Mikrobiom beim kritisch kranken Patienten (Moron et al. 2019)..... 16
Abbildung 4: Veränderungen auf dem Weg vom Mikrobiom zum Pathobiom (Moron et al. 2019)..... 17
Abbildung 5: Determinanten der bakteriellen Translokation (Druml 2018)..... 19
Abbildung 6: Zentrale Rolle des Darms in der Entstehung des MODS (de Jong et al. 2016)..... 20
Abbildung 7: Circulus vitiosus des Darmversagens (Heller & Ragaller 2008)..... 21
Abbildung 8: Effekte einer enteralen Ernährung auf den Darm (Druml 2018)..... 23
Abbildung 9: Phaseneinteilung des „kritischen“ Krankseins in Abhängigkeit vom Schweregrad der Homöostasestörung (Elke et al. 2018)..... 24
Abbildung 10: Definition der Erkrankungsphasen mit den zugehörigen Stoffwechselveränderungen im Verlauf einer kritischen Erkrankung (Elke et al. 2018)..... 25
Abbildung 11: Blutzuckermittelwerte, 12 Tage mit Diabetiker (n = 31), ANOVA: p = 0,044..... 48
Abbildung 12: Blutzuckermittelwerte, 12 Tage ohne Diabetiker (n = 27), ANOVA: p = 0,387..... 48
Abbildung 13: Blutzuckermittelwerte, 6 Tage mit Diabetiker (n = 43), ANOVA: p = 0,045..... 49
Abbildung 14: Blutzuckermittelwerte, 6 Tage ohne Diabetiker (n = 37), ANOVA: p = 0,057..... 49
Abbildung 15: Blutzuckermaximalwerte, 12 Tage mit Diabetiker (n = 31), ANOVA: p = 0,273..... 51
Abbildung 16: Blutzuckermaximalwerte, 12 Tage ohne Diabetiker (n = 27), ANOVA: p = 0,273..... 51
Abbildung 17: Blutzuckermaximalwerte, 6 Tage mit Diabetiker (n = 43), ANOVA: p = 0,242..... 53

Abbildung 18: Blutzuckermaximalwerte, 6 Tage ohne Diabetiker (n = 37), ANOVA: p = 0,181.....53
Abbildung 19: Blutzuckerminimalwerte, 12 Tage mit Diabetiker (n = 31), ANOVA: p = 0,09.....54
Abbildung 20: Blutzuckerminimalwerte, 12 Tage ohne Diabetiker (n = 27), ANOVA: p = 0,305.....54
Abbildung 21: Blutzuckerminimalwerte, 6 Tage mit Diabetiker (n = 43), ANOVA: p = 0,039.....55
Abbildung 22: Blutzuckerminimalwerte, 6 Tage ohne Diabetiker (n = 37), ANOVA: p = 0,088.....55
Abbildung 23: Durchschnittliche Insulindosis pro Tag mit (links) und ohne (rechts) Diabetiker, Mann-Whitney-U-Test mit Diabetiker: p = 0,141, ohne Diabetiker: p = 0,219.....57
Abbildung 24: Die Möglichkeiten der enteralen Ernährung des kritisch Kranken (Ichimaru 2018).....64

8. Literaturverzeichnis

Alexander, J. W., Boyce, S. T., Babcock, G. F., Gianotti, L., Peck, M. D., Dunn, D. L., Pyles, T., Childress, C. P., Ash, S. K. (1990). The process of microbial translocation. *Ann Surg, 212*(4), 496-510; discussion 511-492. doi:10.1097/00000658-199010000-00012

Assimakopoulos, S. F., Triantos, C., Thomopoulos, K., Fligou, F., Maroulis, I., Marangos, M., Gogos, C. A. (2018). Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection, 46*(6), 751-760. doi:10.1007/s15010-018-1178-5

Atherton, P. J., Etheridge, T., Watt, P. W., Wilkinson, D., Selby, A., Rankin, D., Smith, K., Rennie, M. J. (2010). Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr, 92*(5), 1080-1088. doi:10.3945/ajcn.2010.29819

Barrett, M., Demehri, F. R., Teitelbaum, D. H. (2015). Intestine, immunity and parenteral nutrition in an era of preferred enteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18*(5), 496–500. doi:10.1097/MCO.0000000000000208

Berg, R. D., Garlington, A. W. (1979). Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun, 23*(2), 403-411.

Berger, D. (2010). *Intensivmedizin Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung* (J. Eckart, H. Forst, & J. Briegel Eds.): ecomed.

Blumberg, H. M., Jarvis, W. R., Soucie, J. M., Edwards, J. E., Patterson, J. E., Pfaller, M. A., Rangel-Frausto, M. S., Rinaldi, M. G., Saiman, L., Wiblin, R. T., Wenzel, R. P., NEMIS Study Group (2001). Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases, 33*, 177–186. doi:10.1086/321811

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014.

Cadena, A. J., Habib, S., Rincon, F., Dobak, S. (2019). The Benefits of Parenteral Nutrition (PN) Versus Enteral Nutrition (EN) Among Adult Critically Ill Patients: What is the Evidence? A Literature Review. *J Intensive Care Med*, 885066619843782. doi:10.1177/0885066619843782

Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Gerstein, H. C. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet, 355*(9206), 773-778. doi:10.1016/s0140-6736(99)08415-9

Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., Gerstein, H. C. (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke, 32*(10), 2426-2432. doi:10.1161/hs1001.096194

Chaudhuri, A., Umpierrez, G. E. (2012). Oxidative stress and inflammation in hyperglycemic crises and resolution with insulin: implications for the acute and chronic complications of hyperglycemia. *Journal of Diabetes and its Complications, 26*(4), 257-258. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.04.016

Chowdhury, A. H., Murray, K., Hoad, C. L., Costigan, C., Marciani, L., Macdonald, I. A., Bowling, T. E., Lobo, D. N. (2016). Effects of Bolus and Continuous Nasogastric Feeding on Gastric Emptying, Small Bowel Water Content, Superior Mesenteric Artery Blood Flow, and Plasma Hormone Concentrations in Healthy Adults: A Randomized Crossover Study. *Ann Surg, 263*(3), 450-457. doi:10.1097/SLA.0000000000001110

Ciocon, J. O., Galindo-Ciocon, D. J., Tiessen, C., Galindo, D. (1992). Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. *JPEN J Parenter Enteral Nutr, 16*(6), 525-528. doi:10.1177/0148607192016006525

Cresci, G. A., Bawden, E. (2015). Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice, 30*(6), 734-746. doi:10.1177/0884533615609899

Cuthbertson, D. P. (1942). Post-shock metabolic response. *Lancet*, 433-436.

de Jong, P. R., Gonzalez-Navajas, J. M., & Jansen, N. J. (2016). The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Crit Care, 20*(1), 279. doi:10.1186/s13054-016-1458-3

Dickson, R. P. (2016). The microbiome and critical illness. *The Lancet Respiratory Medicine, 4*(1), 59-72. doi:10.1016/s2213-2600(15)00427-0

Druml, W. (2018). Intestinaler Crosstalk. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 113*(6), 470-477. doi:10.1007/s00063-018-0475-1

Dungan, K. M., Braithwaite, S. S., Preiser, J.-C. (2009). Stress hyperglycaemia. *The Lancet, 373*(9677), 1798-1807. doi:10.1016/s0140-6736(09)60553-5

Elke, G., Hartl, W. H., Kreymann, K. G., Adolph, M., Felbinger, T. W., Graf, T., de Heer, G., Heller, A. R., Kampa, U., Mayer, K., Muhl, E., Niemann, B., Rümelin, A., Steiner, S., Stoppe, C., Weimann, A., Bischoff, S. C. (2018). DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. *Aktuelle Ernährungsmedizin, 43*(05), 341-408. doi:10.1055/a-0713-8179

Elke, G., van Zanten, A. R., Lemieux, M., McCall, M., Jeejeebhoy, K. N., Kott, M., Jiang, X., Day, A. G., Heyland, D. K. (2016). Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care, 20*(1), 117. doi:10.1186/s13054-016-1298-1

Evans, D. C., Forbes, R., Jones, C., Cotterman, R., Njoku, C., Thongrong, C., Tulman, D., Bergese, S. D., Thomas, S., Papadimos, T. J., Stawicki, S. P. (2016). Continuous versus bolus tube feeds: Does the modality affect glycemic variability, tube feeding volume, caloric intake, or insulin utilization? *Int J Crit Illn Inj Sci, 6*(1), 9-15. doi:10.4103/2229-5151.177357

Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y., Blair, D., Foster, D., Dhingra, V., Bellomo, R., Cook, D., Dodek, P., Henderson, W. R., Hébert, P. C., Heritier, S., Heyland, D. K., McArthur, C., McDonald, E., Mitchell, I., Myburgh, J. A., Norton, R., Potter, J., Robinson, B. G., Ronco, J. J. (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med, 360*(13), 1283-1297. doi:10.1056/NEJMoa0810625

Finfer, S., Liu, B., Chittock, D. R., Norton, R., Myburgh, J. A., McArthur, C., Mitchell, I., Foster, D., Henderson, W. R., Ronco, J. J., Bellomo, R., Cook, D., McDonald, E., Dodek, P., Hébert, P. C., Heyland, D. K., Robinson, B. G. (2012). Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med, 367*(12), 1108-1118. doi:10.1056/NEJMoa1204942

Fruhwald, S., Holzer, P., Metzler, H. (2008). Gastrointestinal motility in acute illness. *Wien Klin Wochenschr, 120*(1-2), 6-17. doi:10.1007/s00508-007-0920-2

Gazzaneo, M. C., Suryawan, A., Orellana, R. A., Torrazza, R. M., El-Kadi, S. W., Wilson, F. A., Kimball, S. R., Srivastava, N., Nguyen, H. V., Fiorotto, M. L., Davis, T. A. (2011). Intermittent bolus feeding has a greater stimulatory effect on protein synthesis in skeletal muscle than continuous feeding in neonatal pigs. *J Nutr, 141*(12), 2152-2158. doi:10.3945/jn.111.147520

Green, P., Theilla, M., Singer, P. (2016). Lipid metabolism in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 19*(2), 111-115. doi:10.1097/mco.0000000000000253

Hartl, W., Parhofer, K., Kuppinger, D., Rittler, P. (2013). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuelle Ernährungsmedizin, 38*(05), e90-e100. doi:10.1055/s-0033-1349536

Hartl, W. H., Rittler, P., Jauch, K.-W. (2010). *Intensivmedizin Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung* (J. Eckart, H. Forst, & J. Briegel Eds.): ecomed.

Harvey, S. E., Parrott, F., Harrison, D. A., Bear, D. E., Segaran, E., Beale, R., Bellingan, G., Leonard, R., Mythen, M. G., Rowan, K. M., for the CALORIES Trial Investigators (2014). Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med, 371*(18), 1673-1684. doi:10.1056/NEJMoa1409860

Hecker, M., Felbinger, T., Mayer, K. (2012). [Nutrition in intensive care medicine]. *Anaesthesist, 61*(6), 553-564. doi:10.1007/s00101-012-2034-0

Heller, A. R., Ragaller, M. (2008). [Intestinal malfunction in the ICU]. *Anästh Intensivmedizin, 49*, 20-31.

Hiebert, J. M., Brown, A., Anderson, R. G., Halfacre, S., Rodeheaver, G. T., Edlich, R. F. (1981). Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr, 5*(1), 73-75. doi:10.1177/014860718100500173

Ichimaru, S. (2018). Methods of Enteral Nutrition Administration in Critically Ill Patients: Continuous, Cyclic, Intermittent, and Bolus Feeding. *Nutrition in Clinical Practice, 33*(6), 790-795. doi:10.1002/ncp.10105

Knichwitz, G., Kruse, C. (2014). *Intensivmedizin* (H. Van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand Eds. 3. Auflage ed.): Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.

Kraft, G., Coate, K. C., Dardevet, D., Farmer, B., Donahue, E. P., Williams, P. E., Cherrington, A. D., Moore, M. C. (2012). Portal glucose delivery stimulates muscle but not liver protein metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 303*(10), E1202-E1211. doi:10.1152/ajpendo.00140.2012

Kurtz, P., Rocha, E. E. M. (2020). Nutrition Therapy, Glucose Control, and Brain Metabolism in Traumatic Brain Injury: A Multimodal Monitoring Approach. *Frontiers in Neuroscience, 14*. doi:10.3389/fnins.2020.00190

Lewis, S. R., Schofield-Robinson, O. J., Alderson, P., Smith, A. F. (2018). Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev, 6*, CD012276. doi:10.1002/14651858.CD012276.pub2

MacLeod, J. B., Lefton, J., Houghton, D., Roland, C., Doherty, J., Cohn, S. M., Barquist, E. S. (2007). Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma, 63*(1), 57-61. doi:10.1097/01.ta.0000249294.58703.11

Mancl, E. E., Muzevich, K. M. (2013). Tolerability and safety of enteral nutrition in critically ill patients receiving intravenous vasopressor therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr, 37*(5), 641-651. doi:10.1177/0148607112470460

Marik, P. E. (2015). Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care, 5*(1), 51. doi:10.1186/s13613-015-0051-2

McClave, S. A., Taylor, B. E., Martindale, R. G., Warren, M. M., Johnson, D. R., Braunschweig, C., McCarthy, M. S., Davanos, E., Rice, T. W., Cresci, G. A., Gervasio, J. M., Sacks, G. S., Roberts, P. R., Compher, C., and the Society of Critical Care Medicine and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (2016). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr, 40*(2), 159-211. doi:10.1177/0148607115621863

Moron, R., Galvez, J., Colmenero, M., Anderson, P., Cabeza, J., Rodriguez-Cabezas, M. E. (2019). The Importance of the Microbiome in Critically Ill Patients: Role of Nutrition. *Nutrients, 11*(12), 3002. doi:10.3390/nu11123002

Nasiri, M., Farsi, Z., Ahangari, M., Dadgari, F. (2017). Comparison of Intermittent and Bolus Enteral Feeding Methods on Enteral Feeding Intolerance of Patients with Sepsis: A Triple-blind Controlled Trial in Intensive Care Units. *Middle East J Dig Dis, 9*(4), 218-227. doi:10.15171/mejdd.2017.77

O'Keefe, S. J. D., Lee, R. B., Anderson, F. P., Gennings, C., Abou-Assi, S., Clore, J., Heuman, D., Chey, W. (2003). Physiological effects of enteral and parenteral feeding on pancreaticobiliary secretion in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 284*, G27–G36. doi:10.1152/ajpgi.00155.2002

Ohbe, H., Jo, T., Matsui, H., Fushimi, K., Yasunaga, H. (2020). Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: A propensity-matched analysis. *Clin Nutr, 39*(2), 460-467. doi:10.1016/j.clnu.2019.02.020

Patel, J. J., Rosenthal, M. D., Heyland, D. K. (2018). Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 21*(2), 116-120. doi:10.1097/MCO.0000000000000447

Preiser, J.-C., Ichai, C., Orban, J. C., Groeneveld, A. B. J. (2014). Metabolic response to the stress of critical illness. *British Journal of Anaesthesia, 113*(6), 945-954. doi:10.1093/bja/aeu187

Reignier, J., Boisrame-Helms, J., Brisard, L., Lascarrou, J. B., Ait Hssain, A., Anguel, N., Argaud, L., Asehnoune, K., Asfar, P., Bellec, F., Botoc, V., Bretagnol, A., Bui, H. N., Canet, E., Da Silva, D., Darmon, M., Das, V., Devaquet, J., Djibre, M., Ganster, F., Garrouste-Orgeas, M., Gaudry, S., Gontier, O., Guérin, C., Guidet, B., Guitton, C., Herbrecht, J. E., Lacherade, J. C., Letocart, P., Martino, F., Maxime, V., Mercier, E., Mira, J. P., Nseir, S., Piton, G., Quenot, J. P., Richecoeur, J., Rigaud, J. P., Robert, R., Rolin, N., Schwebel, C., Sirodot, M., Tinturier, F., Thévenin, D., Giraudeau, B., Le Gouge, A., NUTRIREA-2 Trial Investigators, Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group (2018). Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet, 391*(10116), 133-143. doi:10.1016/S0140-6736(17)32146-3

Reignier, J., Darmon, M., Sonneville, R., Borel, A. L., Garrouste-Orgeas, M., Ruckly, S., Souweine, B., Dumenil, A.-S., Haouache, H., Adrie, C., Argaud, L., Soufir, L., Marcotte, G., Laurent, V., Goldgran-Toledano, D., Clec'h, C., Schwebel, C., Azoulay, E., Timsit, J.-F., on behalf of the OUTCOMEREA Study Group (2015). Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Intensive Care Med, 41*(5), 875-886. doi:10.1007/s00134-015-3730-4

Reintam Blaser, A., Starkopf, J., Alhazzani, W., Berger, M. M., Casaer, M. P., Deane, A. M., Fruhwald, S., Hiesmayr, M., Ichai, C., Jakob, S. M., Loudet, C. I., Malbrain, M. L. N. G., Montejo González, J. C., Paugam-Burtz, C., Poeze, M., Preiser, J.-C., Singer, P., van Zanten, A. R. H., De Waele, J., Wendon, J., Wernerman, J., Whitehouse, T., Wilmer, A., Oudemans-van Straaten, H. M., and ESICM Working Group on Gastrointestinal Function (2017). Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med, 43*(3), 380-398. doi:10.1007/s00134-016-4665-0

Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinghan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., French, C. J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J. L., Hollenberg, S. M., Jones, A. E., Karnad, D. R., Kleinpell, R. M., Koh, Y., Lisboa, T. C., Machado, F. R., Marini, J. J., Marshall, J. C., Mazuski, J. E., McIntyre, L. A., McLean, A. S., Mehta, S., Moreno, R. P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T. M., Perner, A., Plunkett, C. M., Ranieri, M., Schorr, C. A., Seckel, M. A., Seymour, C. W., Shieh, L., Shukri, K. A., Simpson, S. Q., Singer, M., Thompson, B. T., Townsend, S. R., Van der Poll, T., Vincent, J.-L., Wiersinga, W. J., Zimmerman, J. L., Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med, 43*(3), 304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6

Rümelin, A., Mayer, K. (2013). *Ernährung des Intensivpatienten*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schmidt, T. S. B., Raes, J., Bork, P. (2018). The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell, 172*(6), 1198-1215. doi:10.1016/j.cell.2018.02.044

Schorghuber, M., Fruhwald, S. (2018). Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol, 3*(4), 281-287. doi:10.1016/S2468-1253(18)30036-0

Schröder, S., Elke, G. (2019). Klinische Ernährung in der Intensivmedizin: enteral oder parenteral macht keinen Unterschied? *Intensiv- und Notfallbehandlung, 44*(04), 72-76. doi:10.5414/ibx00531

Serpa, L. F., Kimura, M., Faintuch, J., Ceconello, I. (2003). Effects of continuous versus bolus infusion of enteral nutrition in critical patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 58*(1), 9-14. doi:10.1590/s0041-87812003000100003

Shaw, J. H., Klein, S., Wolfe, R. R. (1985). Assessment of alanine, urea, and glucose interrelationships in normal subjects and in patients with sepsis with stable isotopic tracers. *Surgery, 97*(5), 557-568.

Shaw, J. H., Wildbore, M., Wolfe, R. R. (1987). Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg, 205*(3), 288-294. doi:10.1097/00000658-198703000-00012

Shi, N., Li, N., Duan, X., Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research, 4*(1). doi:10.1186/s40779-017-0122-9

Suh, S., Kim, J. H. (2015). Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes & Metabolism Journal, 39*(4), 273. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273

Tian, F., Heighes, P. T., Allingstrup, M. J., Doig, G. S. (2018). Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med, 46*(7), 1049-1056. doi:10.1097/CCM.0000000000003152

Umpierrez, G. E., Isaacs, S. D., Bazargan, N., You, X., Thaler, L. M., Kitabchi, A. E. (2002). Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab, 87*(3), 978-982. doi:10.1210/jcem.87.3.8341

Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med, 345*(19), 1359-1367.

Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med, 22*(7), 707-710. doi:10.1007/BF01709751

Wang, C., Li, Q., Ren, J. (2019). Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection. *Frontiers in Immunology, 10*. doi:10.3389/fimmu.2019.01873

Weir, C. J., Murray, G. D., Dyker, A. G., Lees, K. R. (1997). Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ, 314*(7090), 1303-1306. doi:10.1136/bmj.314.7090.1303

Wells, D. L. (2012). Provision of enteral nutrition during vasopressor therapy for hemodynamic instability: an evidence-based review. *Nutr Clin Pract, 27*(4), 521-526. doi:10.1177/0884533612448480

Welsch, U. (2003). *Lehrbuch Histologie* (1. Auflage ed.): Urban & Fischer Verlag München - Jena.

Eidesstattliche Versicherung

Kazik, Katharina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Enterale Ernährung von Intensivpatienten:
Ein Vergleich zwischen Bolusapplikation und kontinuierlicher Gabe

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, den 27.05.2022	Katharina Kazik
Ort, Datum	Unterschrift Doktorandin