

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

**Evaluation möglicher Risikofaktoren einer  
non-okklusiven Mesenterialischämie  
nach herzchirurgischen Eingriffen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2021**

vorgelegt von: Sandra Schlempp  
geb. am: 10.12.1985 in Aurich

*gewidmet meiner Oma Lieselotte*

Tag der Promotion: 21. September 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers  
Prof. Dr. med. Marcin Krawczyk

## Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
A.	Arterie
Aa.	Arteriae
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGA	American Gastroenterological Association
AMI	Akute mesenteriale Ischämie
AT	Angiotensin
ATP	Adenosintriphosphat
°C	Celsius, Grad
CI	Confidence Intervall
cm	Zentimeter
CABG	Coronary artery bypass graft
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPB	Coronarpulmonary Bypass
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag
DIC	Disseminierte intravasale Coagulation
df	Degrees of freedom
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Effektive Glomeruläre Filtrationsrate
ET	Endothelin
g	Schwerebeschleunigung $g = 9,81\text{m/s}^2$
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
h	Stunde
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
I-FABP	Intestinal-fatty acid binding protein
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMC	Intermediate Care Station / Wachstation

ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LCOS	Low cardiac output syndrome
LOS	Length of stay / Verweildauer
MAD	Mittlerer arterieller Druck
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MSCT	Mehrschichtcomputertomographie
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NOD	Nicht-okklusive Darmischämie
NOMI	Non-okklusive Mesenterialischämie
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation, Operationssaal
PCT	Procalcitonin
pg	Pikogramm
PG	Prostaglandin
sek	Sekunde
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
Th.	Thorakal, Thorakales Segment
TNF	Tumornekrosefaktor
X <sup>2</sup>	Chi-Quadrat
y	Jahr(e)

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Summary	3
<b>2. Einleitung und Fragestellung</b>	<b>4</b>
2.1 Einführung	4
2.2 Definition	5
2.3 Inzidenz und Letalität	5
2.4 Besonderheiten bei kardiochirurgischen Patienten	6
2.5 Klinik und Differentialdiagnose	8
2.6 Diagnostik	9
2.6.1. Anamnese und klinische Untersuchung	9
2.6.2. Laborparameter	9
2.6.3. Bildgebung	11
2.7 Therapie	13
2.8 Risikofaktoren	14
2.9 Fragestellung	14
<b>3. Material und Methodik</b>	<b>15</b>
3.1 Patientengruppe	15
3.2 Datenerhebung	15
3.3 Blutentnahmen	16
3.4 Diagnostik	16
3.5 Therapie	17
3.6 Statistische Auswertung	17
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
4.1 Patientenkohorte	19
4.2 Therapieergebnisse	19
4.3 Potenzielle Risikofaktoren	20
4.4 Entwicklung des Risikomodells	21
<b>5. Diskussion</b>	<b>23</b>
5.1 Geschichte	23
5.2 Anatomie und Physiologie des Darms	24
5.2.1 Anatomie der Mesenterialgefäße	24
5.2.2 Innervation der Darmwand	25
5.2.3 Barrierefunktion	26
5.2.4 Physiologie der Darmperfusion	27
5.2.5 Pathophysiologie der Darmperfusion	28

5.3	Patienten und Therapieergebnisse	29
5.4	Evaluation möglicher Risikofaktoren	30
5.4.1.	Präoperative Risikofaktoren	30
5.4.2.	Intraoperative Risikofaktoren	31
5.4.3.	Postoperative Risikofaktoren	32
5.5	Finales Risikomodell	35
5.6	HLM-Einfluss	36
5.7	Bedeutung des Endothelinsystems	37
5.8	Ausblick Diagnostik	39
5.9	Studienlimitationen	40
5.10	Ausblick in die Zukunft	41
5.11	Konklusion	41
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Publikationen</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Dank</b>	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>57</b>
<b>12.</b>	<b>Anhang</b>	<b>58</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Die non-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation nach kardiochirurgischen Operationen mit einer Mortalitätsrate zwischen 47% und 90%. Die meisten Patienten werden nach einer Herzoperation postoperativ beatmet, sodass Symptome nicht berichtet werden und Befunde aufgrund verdeckter, spät auftretender oder fehlender klinischer Symptomatik häufig nicht eindeutig zu erheben sind.

Zu den Risikofaktoren, die zur Entstehung einer NOMI beitragen können, gehören höheres Lebensalter, eine vorbestehende Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus sowie spezifische pharmakologische Interventionen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Darüber hinaus zählen eine verlängerte kardiopulmonale Bypasszeit (CPB) oder die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) zu den perioperativen Risikofaktoren.

Bis heute wurde keine prospektive Bewertung der Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer NOMI beitragen, durchgeführt. Die Identifizierung perioperativer Risikofaktoren, die an der Entstehung einer non-okklusiven Mesenterialischämie im Rahmen von kardiochirurgischen Interventionen beteiligt sind, war das Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie.

**Methoden:** Vom 1. Januar 2010 bis zum 31. März 2011 wurden alle Patienten, die für eine elektive Herzoperation vorgesehen waren, hinsichtlich der Teilnahme an dieser Studie gescreent. Bei Patienten mit postoperativem Verdacht auf eine non-okklusive Darmischämie wurde eine intraarterielle Angiographie durchgeführt. NOMI- und Non-NOMI-Patienten wurden in Bezug auf alle in dieser Studie untersuchten Variablen miteinander verglichen und die Odds-Ratios der Variablen berechnet. Das entwickelte Risikomodell zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten NOMI-Risiko basiert auf der Auswertung linearer Diskriminanz- und logistischer Regressionsanalysen.

**Ergebnisse:** Von 865 in die Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten 78 eine angiographisch gesicherte non-okklusive Mesenterialischämie. Hinsichtlich der präoperativen Parameter waren eine vorbestehende Niereninsuffizienz, eine Therapie mit Diuretika sowie ein Lebensalter > 70 Jahre mit dem größten Risiko verknüpft, postoperativ eine NOMI zu entwickeln. Der statistisch größte Einfluss auf die Entwicklung einer NOMI fand sich in der Auswertung der postoperativen Variablen. Insbesondere die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe sowie Serum-Laktatkonzentrationen > 5mmol/l erwiesen sich als ernstzunehmende Risikofaktoren. Die Entwicklung des finalen Risikomodells erfolgte mit Hilfe einer linearen Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung von sieben Variablen. Unter

Anwendung der Risikogleichung wurden 92,3% der Patienten korrekt klassifiziert (Sensitivität 76,9%, Spezifität 93,8%).

**Schlussfolgerung:** Die entwickelte Risikogleichung zur Identifizierung von Risikopatienten ist ein vielversprechendes Instrument mit hoher Spezifität und kann die Verzögerung bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der NOMI künftig verringern.

## 1.2 Summary

### **Evaluation of risk factors associated with the development of non-occlusive mesenteric ischemia after cardiac surgery**

**Background:** Non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) is an infrequent but serious sequelae after cardiac surgery with a mortality ranging from 47% to 90%. Unfortunately, patients after cardiac surgery are mostly ventilated postoperatively, consequently initial symptoms are not reported and the physical examination is equivocal due to masked, late appearing or missing clinical signs. Until today, no prospective evaluation of risk factors contributing to the development of NOMI has been performed. Aim of this prospective study was to identify perioperative risk factors contributing to the development of postoperative NOMI in patients undergoing cardiac surgery.

**Methods:** From January 1, 2010 to March 31, 2011 all patients scheduled for elective cardiac surgery were screened for participation in this trial. If NOMI was suspected arterial angiography was performed. NOMI and non NOMI patients were compared with respect to all variables assessed in this study. Additionally, odds ratios were calculated. Linear discriminant analyses as well as logistic regression analyses were performed to develop a model that identifies patients at risk for developing NOMI.

**Results:** 865 patients were included in the study, of whom 78 patients developed NOMI. Among preoperative parameters renal insufficiency, diuretic therapy, and age > 70 years showed the highest odds ratios for postoperative NOMI. The highest odds ratios for development of NOMI were observed with postoperative variables. In particular, the need for intra-aortic balloon pump support and serum lactate concentrations > 5mmol/l proved to be serious risk factors. Using a linear discriminant analysis with 7 variables, 92.3% of the patients were correctly classified (sensitivity 76.9%, specificity 93.8%).

**Conclusion:** A high index of suspicion for NOMI in patients with the above-mentioned risk factors may decrease diagnostic and therapeutic delay. To identify patients at risk the developed risk equation is a useful tool with a high specificity.

## **2 Einleitung und Fragestellung**

### **2.1 Einführung**

Das Krankheitsbild der non-okklusiven Mesenterialischämie (NOMI) gilt als schwerwiegende perioperative Komplikation im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen.

Der Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses in Form einer Herz-Lungen-Maschine, einer Technik, welche seit 1958 in Deutschland zum Einsatz kommt, ermöglicht eine große Zahl lebensverlängernder Operationen.

Die potenzielle Entwicklung einer perioperativen Organdysfunktion hat einen bedeutenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität im Bereich der Herzchirurgie. Die ständige Verbesserung von operativen Techniken, der anästhesiologischen Verfahren und der fortlaufenden Modernisierung und Neuentwicklung der eingesetzten Gerätetechnik ermöglicht es, ein zunehmend älteres Patientenkollektiv herzchirurgisch zu versorgen. Die dabei zunehmenden Komorbiditäten der Patienten, welche wiederum das Risiko von perioperativen Komplikationen erhöhen, sind mit diesem Prozess vergesellschaftet.

Gastrointestinale Komplikationen haben zwar insgesamt eine geringe Inzidenz (1,0-5,5%), wodurch sie bei ihrer Manifestation anfangs oft unbemerkt bleiben, sind aber häufig mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (ABBOUD et al., 2008; REINTAM et al., 2006; RODRIGUEZ et al., 2007).

Trotz des Vorhandenseins moderner bildgebender Verfahren und der Möglichkeit von operativen Interventionen werden diese Arten von Komplikationen oft erst spät diagnostiziert, was zu teils deutlich verringerten Heilungschancen führt. Der diagnostische Prozess wird durch den nach herzchirurgischen Eingriffen üblichen Patientenzustand, im Rahmen der häufig fortgeführten kontrollierten Analgosedierung und invasiven Beatmung, zusätzlich erschwert.

Gastrointestinale Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen rücken zunehmend in den klinischen Fokus (BOURCIER et al., 2016; HASAN et al., 2004; VENKATESWARAN et al., 2002). Ungefähr 25% aller gastrointestinalen Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen sind Mesenterialischämien (KHAN et al., 2006; RODRIGUEZ et al., 2007). Die NOMI stellt im Kontext der gastrointestinalen Dysfunktionen aufgrund der hohen Mortalitätsraten (bis zu 90%) eine besonders gefährliche Komplikation dar (FILSOUFI et al., 2007; GEISLER et al., 2006; KLOTZ et al., 2001).

In dieser Arbeit wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer NOMI prospektiv ermittelt und verglichen.

## **2.2 Definition**

Eine Ischämie ist definiert als verminderte oder aufgehobene Versorgung eines Organs mit arteriellem Blut. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot.

Auslöser für dieses Krankheitsbild sind thrombotische beziehungsweise thromboembolische Ereignisse oder auch eine Vasokonstriktion. Eine Mesenterialischämie ist anatomisch im Bereich der Arteria mesenterica superior, der Arteria mesenterica inferior oder im Truncus coeliacus lokalisiert, wobei ein Großteil der Ischämien den erstgenannten Gefäßabschnitt betrifft. Auch die Thrombosierung einer Mesenterialvene kann durch den behinderten Abfluss des Blutes zu einer Darmischämie führen.

Nach den Leitlinien der American Gastroenterological Association (AGA) wird bei Mesenterialischämien zwischen akuten und chronisch arteriellen Formen sowie Mesenterialvenenthrombosen unterschieden. Eine einheitliche Definition der NOMI fehlt bis zum heutigen Tage. Den Beschreibungen in der Literatur ist eine Arkadenminderung der Mesenterialgefäße in der Angiographie ohne gleichzeitig vorliegenden arteriellen oder venösen Verschluss gemeinsam (CLARK, GALLANT, 1984; KALEYA et al., 1992; KRAMER et al., 2003).

Die NOMI wird der klinischen Einteilung gemäß der American Gastroenterological Association den akuten Mesenterialischämien zugeordnet (AGA, 2000). Eine geläufige Definition beschreibt die NOMI als Vasospasmus im Splanchnikusgebiet ohne Verschluss der großen intestinalen Gefäße (ACOSTA et al., 2006; KLOTZ et al., 2001; LOCK, SCHOLMERICH, 1995). Wenn alle Äste der Arteria mesenterica superior verengt sind oder wenn weniger als 50% der arteriellen Arkaden während der Angiographie sichtbar sind, gilt die NOMI als schwerwiegend. Wenn in der Bildgebung nur einige der großen Abgänge verengt sind oder wenn mehr als 50% der Arkaden sowie die intramuralen Gefäße als gut durchblutet erscheinen, gilt die NOMI als mittelschwer (KLOTZ et al., 2001). Überwiegend sind der distale Dünndarm und der Übergang zum Dickdarm von der NOMI betroffen (IZBICKI et al., 2003).

## **2.3 Inzidenz und Letalität**

In Deutschland wird die Inzidenz der akuten mesenterialen Ischämie (AMI) mit 10/100.000 Einwohner angegeben. Bei ungefähr 1-2% aller Patienten, welche mit der Diagnose eines akuten Abdomens im Krankenhaus aufgenommen werden, liegt diese Erkrankung zugrunde (WOLF, HENNE-BRUNS, 2003).

Die Inzidenz der NOMI innerhalb der Mesenterialischämien wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. Es finden sich Angaben im Bereich zwischen 4-60% (CLAVIEN et

al., 1987; EDWARDS et al., 2003; ENDEAN et al., 2001; GREENWALD et al., 2001; KALEYA et al., 1992; MAMODE et al., 1999; PARK et al., 1990; SITGES-SERRA et al., 1988; TROMPETER et al., 2002).

Eine größere retrospektive Analyse mit einem Kollektiv von mehr als 5000 Patienten, in welcher Risikofaktoren für das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht wurden, konnte im Durchschnitt bei 1% der Patienten eine Komplikation dieser Art nachweisen, wobei es sich wiederum bei 26% dieser Patienten um intestinale Ischämien handelte (GHOSH et al., 2002). Eine andere Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse, wo in einem Kollektiv von mehr als 3000 Patienten die gastrointestinale Komplikationsrate mit 2% angegeben wurde und innerhalb dieser Gruppe mit 23% der Anteil der Mesenterialischämien ähnlich hoch lag (CHRISTENSON et al., 1994).

Eine ähnliche Variabilität wie die Angaben zur Inzidenz zeigen auch die veröffentlichten Daten zur Letalität der NOMI, welche mit 30-93% angegeben werden (ABBOUD et al., 2008; ALLEN et al., 1992; BOLEY et al., 1977; KALEYA, BOLEY, 1992; KALEYA et al., 1992; KLEMPNAUER et al., 1997; KRAMER et al., 2003; RODRIGUEZ et al., 2007; SCHUTZ et al., 1998; WILCOX et al., 1995). In einer Untersuchung zu Komplikationen mit Todesfolge nach herzchirurgischen Eingriffen wird die Mesenterialischämie mit einem Anteil von 11% als direkte Ursache identifiziert (VENKATESWARAN et al., 2002). Die Arbeitsgruppe um Kramer beschreibt Mortalitätsraten bis zu 90%, wenn das Stadium der Nekrose erreicht ist und erwähnt in diesem Zusammenhang nochmal die Problematik der späten Diagnosestellung (KRAMER et al., 2003).

Die in der Literatur zum Teil ausgeprägte Variabilität der Angaben zu Inzidenz und Letalität der NOMI verdeutlicht die Problematik, die diesem Krankheitsbild zum aktuellen Zeitpunkt zugrunde liegt. Von besonderer Bedeutung ist die schwierige Diagnosestellung bei Fehlen einer eindeutigen klinischen Symptomatik. Die oft verspätet eingeleitete Therapie kann in vielen Fällen dann keine Verbesserung des Patientenzustands mehr erzielen.

## **2.4 Besonderheiten bei kardiochirurgischen Patienten**

Betrachtet man die NOMI analog zu Lock und Scholmerich als „low flow syndrome“ (LOCK, SCHOLMERICH, 1995), so wird ersichtlich, dass prolongierte Phasen der Hypotonie einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung mesenterialer Ischämien zu haben scheinen. Die perioperative Entwicklung eines „low cardiac output syndroms“ (LCOS) im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe bis hin zum kardiogenen Schock, stellt somit einen wichtigen Pathomechanismus dar (ARIF et al., 2016).

Bei der Entwicklung klinischer Zeichen einer mesenterialen Ischämie spielt außerdem die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine eine zentrale Rolle. Schätzungsweise 0,2-0,5% aller

unter HLM-Einsatz operierten Patienten zeigen postoperativ Symptome mesenterialer Ischämie. Das Auftreten subklinischer, transienter Ischämien scheint noch weitaus häufiger zu sein. Einen bedeutenden Einfluss hat die Anwendungsdauer der HLM. Mesenteriale Ischämien können mit steigender Anwendungsdauer signifikant häufiger beobachtet werden (BACA et al., 1979; KUMLE et al., 2003; LARMI, KARKOLA, 1974; MUSLEH et al., 2003).

Im Folgenden werden mehrere Faktoren genauer betrachtet, die aus pathophysiologischer Sicht ursächlich sind für diese Beobachtung. Zum einen scheint der von der HLM generierte unphysiologische Blutstrom mitverantwortlich für die Hypoperfusion des Gastrointestinaltraktes (KIRKLIN et al., 1987; LE DEIST et al., 1996; NYGREN et al., 2006). Sind die autoregulatorischen Kompensationsmechanismen erschöpft, führt dies konsekutiv zu einer Ischämie mit endothelialer Dysfunktion und dadurch ausgelösten Vasospasmen.

Exogen zugeführte Katecholamine zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Kreislaufsituation führen zu einer Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes (MAD), jedoch zeitgleich zu einer weiteren Drosselung der mesenterialen Perfusion (CHAUDHURI et al., 2006; EKER et al., 1999; GHOSH et al., 2002).

Der Kontakt des Blutes mit den Oberflächen des HLM-Schlauchsystems löst sowohl proinflammatorische, als auch gerinnungsaktivierende Prozesse aus. Die Reaktion der unspezifischen Immunabwehr führt über die Aktivierung der Komplementkaskade zur Ausschüttung von Anaphylatoxinen (C3a und C5b). Die stark vasodilatatorisch wirkenden Anaphylatoxine bedingen einen Abfall des systemischen Druckes, sodass sich die gastrointestinale Mikrozirkulation verschlechtert. Zusätzlich zu ihrer vasodilatatorischen Wirkung führt das aktivierte Komplementsystem zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität, zur Phagozyteninduktion sowie zum Anlocken von Leukozyten, was die Inflammation weiter begünstigt.

Die Aktivierung der spezifischen Immunantwort verläuft langsamer und ist in der Regel nicht von klinischer Relevanz (CHENOWETH et al., 1981; GOLDSTEIN et al., 1973; HUGLI, 1978; KIRKLIN et al., 1983; WAN, YIM, 2001). Neben den inflammatorischen Prozessen spielt die Kontaktaktivierung der Gerinnungsfaktoren durch die Schläuche der HLM eine wichtige Rolle. Die Aktivierung des Hageman-Faktors (Faktor XII) setzt die Kallikrein-Bradykinin-Kaskade in Gang. Bradykinin führt über Kontraktionen glatter Muskelzellen und Erhöhung der Gefäßpermeabilität zur Ödembildung. Über eine positive Rückkopplungsschleife verstärkt Kallikrein die Aktivierung von Faktor XII. Wird dieser Kreislauf nicht unterbrochen, kann dies zu Hyperkoagulopathien bis hin zur „disseminierten intravasalen Gerinnung“ (DIC) führen, was wiederum einen negativen Effekt auf die intestinale Mikrozirkulation ausübt (CHENOWETH et al., 1981; CREMER et al., 1996; DIETRICH, 2000; NG et al., 2002; RUDY et al., 1973; TAYLOR et al., 1996; WAN et al., 1997; ZAHLER et al., 1999).

Durch die Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine wirken unphysiologische Scherkräfte auf das Endothel ein. Diese führen zur Freilegung von Oberflächenrezeptoren und zur Ausschüttung von Eicosanoiden. Vergrößerte Interzellularräume sind die Folge, die ihrerseits einen negativen Effekt auf die Barrierefunktion und die Perfusion haben (BOLEY et al., 1997).

Die beschriebenen HLM-induzierten pathophysiologischen Mechanismen werden unter dem Begriff „Postperfusionssyndrom“ zusammengefasst. Klinisch äußert sich dieses unter anderem durch einen erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand (PRONDZINSKY et al., 1997). Therapeutisch kommen, neben exogener Volumenzufuhr, häufig Vasopressoren zum Einsatz, um eine stabile Kreislaufsituation zu generieren. Die bereits beschriebenen Nebenwirkungen der Katecholamine können dann zu einer Aggravierung der intestinalen Hypoperfusion bis hin zur Ischämie führen (WAN, YIM, 2001).

## **2.5 Klinik und Differentialdiagnose**

Klinisch imponieren die mesenterialen Ischämien als akutes abdominelles Krankheitsbild. Grundsätzlich wird der Symptomverlauf akuter mesenterialer Ischämien durch drei Stadien charakterisiert (GROESDONK et al., 2013):

### Stadium 1 (0-6 Stunden):

Die Initialphase ist durch starke, plötzlich einsetzende Schmerzen gekennzeichnet

### Stadium 2 (6-12 Stunden):

Das Intermediärstadium wird durch das Nachlassen der Schmerzsymptomatik, bei gleichzeitiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, auch als Phase des „faulen Friedens“ bezeichnet

### Stadium 3 (> 12 Stunden):

Im Endstadium erfolgt eine erneute Progredienz der Schmerzsymptomatik. Ein paralytischer Ileus sowie irreversible Organschäden treten ein. Die Letalität beträgt nahezu 100%.

Die Verdachtsdiagnose auf eine akute mesenteriale Ischämie sollte prinzipiell bei jeder abdominalen Symptomatik nach kardiochirurgischer Intervention erwogen werden. Gerade bezogen auf die NOMI sind diese abdominalen Symptome häufig unspezifisch sowie, durch in den meisten Fällen analgosedierte Patienten, zusätzlich maskiert. Eine frühzeitige Diagnostik wird somit erschwert.

Zu den eher unspezifischen Symptomen zählen abdominelle Schmerzen, ein geblähtes Abdomen, postoperativer Reflux, klinische und radiologische Zeichen eines paralytischen Ileus sowie fehlender Stuhlgang trotz Behandlung mit Laxantien (ABBOUD et al., 2008; ARIF et al.,

2016; TILSED et al., 2016). Mitsuyoshi et al. schlagen eine unspezifische Trias klinischer Symptome bei kritisch kranken Patienten zur Detektion der AMI vor (MITSUYOSHI et al., 2007): Ileus oder Bauchschmerz, Katecholaminabhängigkeit und hypotensive Phasen oder steigende Transaminasenkonzentrationen. Anzumerken ist außerdem, dass bei 15-25% der Patienten mit NOMI abdominelle Schmerzen fehlen, sodass auch ein schmerzfreier, wacher Patient unter dem Krankheitsbild leiden kann (BRANDT, BOLEY, 1991).

Zusammenfassend betrachtet stellen die komplexe Diagnostik und der variable, klinisch häufig nicht eindeutige Symptomenkomplex der NOMI eine Herausforderung dar. Differentialdiagnostisch ist zu berücksichtigen, dass eine mesenteriale Ischämie sich durch Auslösen der bereits beschriebenen inflammatorischen Kaskade mit den Symptomen eines Systemic Inflammatory Response Syndroms (SIRS) äußern kann. Die Definition der Symptome erfolgt nach den Kriterien der American College Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference (LEVY et al., 2003). Die Fokussuche beim Auftreten eines SIRS bis hin zum septischen Krankheitsbild steht somit im Vordergrund, wobei die akuten mesenterialen Ischämien dabei nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

## **2.6 Diagnostik**

### **2.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Basierend auf den 2006 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Empfehlungen zur Abklärung des akuten Abdomens, sollte der Patient bei Verdacht auf ein abdominelles Geschehen zunächst körperlich untersucht werden (DEUTSCHES ÄRZTEBLATT, 2006). Klassischerweise zählen hierzu die Inspektion, Auskultation, Palpation und die digital-rektale Untersuchung. Veränderte Darmgeräusche erhärten hierbei bereits die Verdachtsdiagnose.

Initial zeigen sich aufgrund von Meteorismus und noch vorhandener Peristaltik häufig hochgestellte Darmgeräusche. Die im Rahmen der Ischämie zunehmende Paralyse des Darmes führt dann zur „Totenstille“ des Abdomens. Palpatorisch ist es möglich, dass der Bauch zu Beginn noch weich erscheint, häufig entwickelt sich erst im Endstadium als Folge der Durchwanderungsperitonitis ein bretthartes Abdomen. Ein wichtiger klinischer Marker scheint zudem ein erhöhter Reflux zu sein, sodass dies anamnestisch berücksichtigt werden sollte (ARIF et al., 2016; SCHINDLER, BRUCH, 1991).

### **2.6.2 Laborparameter**

Laborchemisch gibt es keine pathognomischen Biomarker, die eindeutig auf eine mesenteriale Ischämie hinweisen.

Die Bestimmung des Serum-Laktatspiegels wird traditionell als diagnostischer Parameter der akuten intestinalen Ischämie verwendet. In einer Studie zeigte sich, dass in 88,7% einer nachgewiesenen NOMI der Serum-Laktatwert erhöht war (BOTTGER et al., 1991). Problematisch an der Verwendung von L-Laktat als diagnostischen Marker ist die Tatsache, dass er häufig erst in späteren Stadien der Erkrankung erhöht ist. Durch den physiologischen Laktatabbau in der Leber können in Frühstadien teilweise falsch-niedrige Werte gemessen werden (JAKOB et al., 2000).

Eine weitere Problematik stellt die eingeschränkte Spezifität dar. Laktat, als Parameter anaerober Stoffwechsellagen, steigt bei allen Formen der Gewebeischämien an und kann somit nicht als spezifischer Marker der intestinalen Ischämie betrachtet werden (MACDONALD, 2002; SMITH et al., 2001). Jedoch konnten Arif et al. zeigen, dass eine postoperative Laktaterhöhung innerhalb der ersten 24 Stunden als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Darmischämie zu verwenden ist (ARIF et al., 2016).

Die Bestimmung der Entzündungsparameter, inklusive C-reaktivem Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und der Leukozytenzahl ist, auch aus differentialdiagnostischer Sicht, unabdingbar (KLINGELE et al., 2015). Progrediente Infektparameter können die Verdachtsdiagnose untermauern, jedoch lässt sich eine intestinale Ischämie auch bei Normwerten nicht ausschließen.

Hinweise auf eine Darmischämie kann zusätzlich eine arterielle Blutgasanalyse geben. Hierbei zeigt sich häufig eine metabolische Azidose in Kombination mit Oxygenierungsstörungen und Laktatwerterhöhungen (ARIF et al., 2016).

Im Rahmen klinischer Studien wurden weitere Serummarker untersucht. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) sind in der intestinalen Mukosa lokalisierte Proteine. Aufgrund ihres Vorkommens in den Villusspitzen der Mukosazellen werden sie bei Zelluntergang durch Ischämie freigesetzt. Da sich zelluläre Schäden primär an der Villusspitze manifestieren, wurde diesem Marker ein hohes Potential in der Frühdiagnostik der NOMI zugesprochen. Studien belegten einen signifikanten Anstieg der Plasma- und Urinkonzentrationen von I-FABP im Rahmen mesenterialer Ischämien (HOLMES et al., 2001; KANDA et al., 1996; LIEBERMAN et al., 1998; NIEWOLD et al., 2004). Aufgrund fehlender Datenlage bezüglich des Ausmaßes des I-FABP-Anstieges in Korrelation zur Mikrozirkulationsstörung des betreffenden Gewebes, konnte sich die Erhebung dieses Parameters im klinischen Alltag bis dato jedoch nicht durchsetzen.

Untersuchungen zu zwei weiteren Biomarkern (alpha-Glutathion-S-Transferase, D-Laktat) konnten in klinischen Untersuchungen keine Ergebnisse hervorbringen, die ihre Anwendung als Diagnostikum im Rahmen der NOMI als geeignet erscheinen lassen (ACOSTA, NILSSON, 2012).

### 2.6.3 Bildgebung

Stellt sich klinisch die Verdachtsdiagnose einer mesenterialen Ischämie, so sollte der Patient unverzüglich einer weiterführenden Diagnostik unterzogen werden. Ubiquitär verfügbar und nicht invasive bildgebende Verfahren stellen hierbei die Sonographie und die Röntgendiagnostik dar.

Die Sonographie eignet sich, um eine orientierende Untersuchung des Abdomens durchzuführen. Auch gelingt es mit Hilfe der Dopplersonographie mit hoher Sensitivität akute Okklusionen der proximalen Mesenterialgefäße zu detektieren. Distale Abschnitte lassen sich hingegen aufgrund von schlechter Visualisierung nicht ausreichend beurteilen. Zwar können indirekte sonographische Zeichen Hinweise geben, jedoch reicht dies für eine verlässliche Diagnostik im Rahmen der NOMI nicht aus (CARRIE et al., 2012; TROMPETER et al., 2002). Die Röntgenübersichtsaufnahme spielt zur Detektion der NOMI eine untergeordnete Rolle. Im weit fortgeschrittenen Stadium einer NOMI kann freie Luft Hinweise auf eine Darmperforation geben, jedoch fehlt die Möglichkeit Frühzeichen sicher identifizieren zu können (TROMPETER et al., 2002). Bei weniger als 40% der betroffenen Patienten zeigten sich in der Abdomenübersichtsaufnahme verdickte Darmwände als spezifisches Zeichen einer Ischämie, bei 25% aller Patienten mit schwerer Mesenterialischämie waren in der Röntgenaufnahme keine Pathologien erkennbar (KARWOWSKI, ARKO, 2004).

Der Stellenwert der Computertomographie (CT) in der Diagnostik der NOMI ist Bestandteil aktueller Studien. Zwar lassen sich unspezifische Hinweise auf eine Mesenterialischämie problemlos darstellen, jedoch ist eine differenzierte Beurteilung der Gefäßsituation nur über aufwändigere Untersuchungstechniken möglich (KLEIN et al., 1995). Durch die Einführung von Mehr-Spiral-CT (MSCT) ist es möglich, eine angiographische Darstellung der Gefäße bis hin zu den arteriellen Segmentaufzweigungen zu gewährleisten. Die Aufnahmen sollten in arterieller und venöser Kontrastmittelphase erfolgen (BJORCK, WANHAINEN, 2010). Bildmorphologisch imponiert die NOMI mit deutlichen Kaliberreduktionen der Mesenterialgefäße sowie Irregularitäten im Gefäßverlauf als Ausdruck des Vasospasmus (WOODHAMS et al., 2010). Ein Vorteil der CT besteht in der kurzen Untersuchungszeit sowie der fehlenden Invasivität. Zusätzlich lassen sich differentialdiagnostisch andere Ursachen einer Mesenterialischämie, wie eine Aortendissektion oder embolische Ereignisse, ausschließen.

Aufgrund des hohen Zeitaufwandes und des daraus resultierenden erschwerten Patientenmanagements, besitzt die Magnetresonanztomographie trotz guter diagnostischer Möglichkeiten keinen Stellenwert (KAMMERER et al., 2018; TROMPETER et al., 2002).

Den Goldstandard in der Diagnostik der NOMI stellt aktuell die Katheterangiographie dar. Durchgeführt als intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist es das derzeit

einziges diagnostisches Verfahren, das zusätzlich eine effektive Therapie ermöglicht. Werden angiographisch die Diagnosekriterien für eine NOMI erfüllt, so können durch Sondierung der Mesenterialgefäße über einen Katheter vasodilatierende Substanzen lokal appliziert werden (KAMMERER et al., 2015). Kriterien, die zur Diagnosestellung der NOMI führen, wurden bereits 1974 von Siegelmann et al. formuliert (SIEGELMAN et al., 1974):

1. Aortaler Kontrastmittelreflux
2. Gefäßstenose der primären mesenterialen Äste
3. Flussreduktion mit verminderter peripherer Gefäßfüllung
4. Unregelmäßigkeiten der Gefäßlumina („Perlschnurphänomen“)
5. Spasmus der intestinalen Arkaden
6. Reduzierte Distension intramuraler Gefäße

Um eine objektive Beurteilung der Angiographiebefunde zu ermöglichen, entwickelten Minko et al. ein Scoringssystem zur objektiven radiologischen Beurteilung mesenterialer Ischämien (MINKO et al., 2012). Die dem sogenannten NOD-Score (Nicht-okklusive Darmischämie) zugrundeliegenden Kriterien beinhalten die Gefäßmorphologie, die Kontrastierung mesenterialer Venen sowie des Darmparenchyms, den Kontrastmittelreflux in die Aorta und die Überblähung der Darmschlingen (Table 1, NOD-Score). Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Einzelkategorien. Die Differenzierung des Ausmaßes der Ischämie erfolgt in die Schweregrade leicht (Grad 1), mittel (Grad 2) und schwer (Grad 3).

Zusammenfassend betrachtet ist die frühzeitige Diagnosestellung der NOMI ein entscheidendes Kriterium. Erfolgt diese erst, wenn das Stadium der Nekrose bereits erreicht ist, so liegen die Letalitätsraten unabhängig von der Aggressivität der Therapie bei 90% (KLEMPNAUER et al., 1997; SCHUTZ et al., 1998).

Aktuell stellt die intraarterielle DSA aufgrund der beschriebenen Vorteile nach wie vor den Goldstandard der Diagnostik der mesenterialen Ischämien dar. Die weite Verbreitung moderner CT-Systeme und die fehlende Invasivität dieser Untersuchungsmethode könnten zukünftig zu einem vermehrten Einsatz der CT-Angiographie führen. Der primäre Einsatz im Vergleich zur etablierten intraarteriellen Angiographie ist Teil aktueller Studien (KAMMERER et al., 2015).

## 2.7 Therapie

Ziel der therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung einer NOMI ist die Revaskularisation der betroffenen Gefäßabschnitte. Intensivmedizinisch steht die Behandlung der kausalen systemischen Ursachen im Vordergrund der Therapie.

Um einen adäquaten Perfusionsdruck zu gewährleisten, sind Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung von großer Bedeutung (ARIF et al., 2016). Diese implizieren die Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Volumenstatus und gegebenenfalls notwendige Bluttransfusionen (KNICHWITZ et al., 2005). Um einen adäquaten Perfusionsdruck zu generieren, ist häufig eine Katecholamintherapie notwendig. Diese sollte differenziert unter Kontrolle der rechtsventrikulären Belastung erfolgen (ARIF et al., 2016).

Der metabolische Einfluss von Noradrenalin und Vasopressin auf das ischämische Gewebe gilt als gering. Die Kombination dieser beiden Katecholamine zeigte in einer aktuellen retrospektiven Studie dieser Arbeitsgruppe eine Verbesserung der Splanchnikusperfusion bei hoch-katecholaminpflichtigen Patienten mit konsekutivem Überlebensvorteil (BOMBERG et al., 2016).

Neben der intensivmedizinischen Stabilisierung des Patienten gilt es, der Konstriktion der intestinalen Gefäße entgegenzuwirken. Mittels der Katheterangiographie ist es möglich, vasodilatatorisch wirksame Substanzen über einen Mesenterialkatheter einzubringen. In der klinischen Routine häufig verwendete Medikamente sind Papaverin und Prostaglandine. Das Opioidderivat Papaverin führt über die Hemmung des Abbaus von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) zu einer Gefäßrelaxation. Die Applikation erfolgt perfusorgestützt in einer Dosierung von 60mg/h über 24h, gegebenenfalls auch als Bolusgabe von 5-10mg (KRAMER et al., 2003). Nach einer Studie von Klotz et al. konnte die Überlebensrate durch die Gabe von Papaverin auf bis zu 64% angehoben werden (KLOTZ et al., 2001). Als alternatives Pharmakon findet Prostaglandin E1 Anwendung. Die Dosierung bei kontinuierlicher Applikation via Perfusor beträgt 0,1-0,6ng/kgKG/min, je nach Schweregrad der NOMI. Bolusgaben in einer Dosierung von 20µg sind möglich. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine kontrollierten Studien vor, welches der genannten Medikamente zu bevorzugen ist.

Aufgrund der Gefahr von Katheterdislokationen und zur Erhebung des Therapieerfolges, sollte nach 12-24h eine Kontrollangiographie durchgeführt werden (KAMMERER et al., 2015). Eine Alternative zur lokalen medikamentösen Therapie stellt die systemische Gabe von Prostaglandinen dar. Bei frühzeitiger Diagnosestellung der AMI über computertomographische Methoden und anschließender intravenöser Applikation von Prostaglandin E1, zeigte sich eine deutliche Reduktion der Sterberate (MITSUYOSHI et al., 2007). Die Datenlage lässt bis heute keine eindeutige Aussage zu, welcher der beiden Applikationswege überlegen ist.

Am Ende der Therapiesäulen der NOMI steht die chirurgische Intervention. Die Indikation für eine explorative Laparotomie besteht nur bei Entwicklung peritonitischer Reizerscheinungen und ist aufgrund hoher Letalitätsraten streng zu stellen. Eine Kuration durch die segmentale Resektion einzelner Darmabschnitte ist bei diffusem vasospastischem Situs nicht möglich. Das chirurgische Vorgehen bezieht sich in diesem Fall ausschließlich auf die Entfernung irreversibel geschädigter Darmabschnitte (ARIF et al., 2016).

## **2.8 Risikofaktoren**

Die NOMI ist nach wie vor ein in ihrer Bedeutung häufig unterschätztes Krankheitsbild mit hoher Letalität (SCHROOTS et al., 2004). Eine rasch eingeleitete Diagnostik und Therapie kann die Überlebensrate der Patienten erheblich verbessern.

Zwar lassen sich prädisponierende Faktoren bezüglich der Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen in der Literatur finden, jedoch sind diese in der Regel nicht im Speziellen mit der NOMI verknüpft, sondern inkludieren undifferenziert alle Formen der Mesenterialischämien (GROESDONK et al., 2013).

Zu den beschriebenen Risikofaktoren zur Entwicklung einer NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen gehören zahlreiche sowohl prä-, als auch perioperative Einflüsse. Als präoperative Faktoren werden unter anderem hohes Alter, eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz sowie ein Diabetes mellitus beschrieben. Zu den perioperativen Risikofaktoren gehören beispielsweise lange Operationszeiten und der postoperative Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) (*Tabelle 2: Risikofaktoren der Non-okklusiven Mesenterialischämie*).

Bisher existierende Studien, die sich mit möglichen Risikoprofilen bei kardiochirurgischen Patienten befasst haben, wurden retrospektiv ausgewertet und beziehen sich auf unterschiedliche Patientenkohorten. Um potenzielle Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und effizient behandeln zu können, wurden in dieser Studie mögliche Risikofaktoren prospektiv evaluiert (GROESDONK et al., 2013).

## **2.9 Fragestellung**

1. Ist es möglich, potenzielle Risikofaktoren zur Entstehung der NOMI nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen zu identifizieren?
2. Kann aus der Evaluation spezifischer Faktoren ein Risikomodell erarbeitet werden, um Patienten eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie zu ermöglichen?

### **3 Material und Methodik**

Die Durchführung der Studie erfolgte zwischen Januar 2010 und März 2011 an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Homburg/Saar. Nach Genehmigung des Forschungsprojektes durch die Ethikkommission der Landesärztekammer des Saarlandes, wurden alle Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation mit extrakorporaler Zirkulation unterziehen mussten, auf eine mögliche Studienteilnahme hingescreeent. Nach ausführlicher Aufklärung der Studienteilnehmer, sowie mündlicher und schriftlicher Einverständniserklärung, erfolgte die Aufnahme in die Studie in chronologischer Reihenfolge bezogen auf den geplanten Operationstermin. Die Durchführung der Studie erfolgte prospektiv.

#### **3.1 Patientengruppe**

Eingeschlossen wurden alle elektiv operierten Patienten im oben genannten Zeitraum bei Fehlen von Ausschlusskriterien. Zum Studienausschluss führten folgende Kriterien:

- Ablehnung der Studie
- Patientenalter < 18 Jahre
- Unzureichende Sprachkenntnisse
- Dringliche OP-Indikation oder Notfalloperationen
- Elektive Operationen ohne extrakorporale Zirkulation

#### **3.2 Datenerhebung**

Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert in eine für die Studie programmierte Datenbank (Microsoft® Access, Microsoft® Corporation, Redmond, USA). Die Erhebung der patientenbezogenen Parameter erfolgte einen Tag vor der Operation, sowie postoperativ an Tag 1, 3 und 10, wenn die intensivmedizinische Behandlung diesen Zeitraum umfasste. Bei Entlassung oder zum Zeitpunkt des Todes wurden alle erhobenen Daten auf Vollständigkeit und Stringenz überprüft. Die in der Studie erhobenen Patientenparameter umfassen sechs Obergruppen (Demographische Merkmale, Komorbiditäten, Medikation, Intraoperative Merkmale, Postoperative Merkmale, Therapieergebnisse) mit insgesamt 57 verschiedenen Submerkmalen (*Tabelle 3: Erfasste Patientendaten*).

### **3.3 Blutentnahmen**

Die Blutentnahmen erfolgten über die Abnahme eines 2,7 Milliliter EDTA-Röhrchens (Sarstedt AG und Co., Nümbrecht, Deutschland). Das mit Patientenblut gefüllte EDTA-Röhrchen wurde direkt nach der Entnahme auf Eis gelagert und ins Labor verbracht. Nach Zentrifugation des EDTA-Blutes für 10min bei 4°C unter einer Kraffteinwirkung von 1525g, wurden aus dem zentrifugierten Blut Serumproben in Polypropylen-Röhrchen pipettiert. Die gewonnen Proben wurden bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C eingefroren. Der Abnahmezeitpunkt der präoperativen Blutentnahme war der späte Nachmittag. Gewonnen wurde das Blut über eine periphere Venenpunktion. Die postoperativen Entnahmen wurden an Tag 1, 3 und 10 jeweils am frühen Morgen durchgeführt. Der Entnahmeort war in diesem Fall eine in situ befindliche arterielle Kanüle. Die Anzahl der postoperativen Blutentnahmen war an die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung geknüpft. Es wurden keine Blutentnahmen nach Verlegung auf eine periphere Station durchgeführt, zudem fanden keine zusätzlichen Entnahmen bei intensivstationären Aufenthalten > 10 Tagen statt.

### **3.4 Diagnostik**

Bei klinischem Verdacht auf eine non-okklusive Darmischämie wurden die Patienten zur weiterführenden Diagnostik einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) unterzogen. Die Untersuchung der mesenterialen Strombahn erfolgte bei folgender Befundkonstellation:

- Geblähtes Abdomen mit deutlich reduzierten oder fehlenden Darmgeräuschen
- Serum-Laktatwerte > 5,0mmol/l
- Metabolische Azidose
- Entwicklung einer Oligurie (Urinausscheidung < 0,5ml/kg/h für  $\geq$  6h) oder Anurie

Waren mindestens zwei der vier genannten Kriterien erfüllt, so war dies die Indikationsgrundlage zur Durchführung der Angiographie.

Technisch erfolgte die Durchführung der Angiographie transfemoral über Einlage einer arteriellen Schleuse der Größe 6 French. Nach Sondierung der Arteria mesenterica superior mit Hilfe eines Selektivkatheters (Größe 4 French), erfolgte die automatisierte Kontrastmittelgabe über einen Einzelkopf-Injektor „Injektron 82“ (Medtron, Saarbrücken, Deutschland) mit einer Flussrate von 5ml/s. Insgesamt betrug das applizierte Gesamtvolumen 25ml. Die digitale Subtraktionsangiographie wurde über ein bodengebundenes C-Bogen System (Axiom Artis; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) durchgeführt, die Bildwiederholungsfrequenz betrug 2Hz mit einem maximalen Sichtfeld von 40cm. Als

Endpunkt der Bildaufnahmen wurde die sichtbare Kontrastierung der Portalvene gewählt. Die Auswertung der mesenterialen Angiographien erfolgte mit Hilfe des bereits beschriebenen Scoringssystems von Minko et al. (MINKO et al., 2012). Zur Archivierung des Bildmaterials wurde das Centricity RA 1000 System (GE Healthcare, Waukesha, USA) verwendet.

### **3.5 Therapie**

Die Patienten mit angiographisch bestätigter NOMI wurden einem vorab festgelegten Therapieschema zugeführt. Neben der allgemeinen intensivmedizinischen Therapie stand die forcierte Stabilisierung der hämodynamischen Situation im Vordergrund. Weiterer Bestandteil der Behandlung war der Beginn einer antimikrobiellen Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum. Über den einliegenden Mesenterialkatheter wurde mit der selektiven Applikation von Iloprost (Ventavis<sup>®</sup>, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) begonnen. Die Dosierung erfolgte in Abhängigkeit vom diagnostizierten Schweregrad der NOMI in folgender Abstufung:

Milde NOMI:	2ng/kgKG/min
Mittelschwere NOMI:	4ng/kgKG/min
Schwere NOMI:	6ng/kgKG/min

Der Behandlungszeitraum dieser spezifischen Therapie wurde durch den klinischen Zustand des Patienten determiniert. Die Behandlung wurde bis zur Besserung des Allgemeinzustandes fortgesetzt. Nach Beendigung der Therapie wurde der einliegende Mesenterialkatheter sowie die Schleuse unter Kompression der Arteria femoralis communis entfernt. Bei Verschlechterung des Patientenzustandes oder fehlender Besserung des klinischen Zustandes wurde eine Kontrollangiographie durchgeführt. Hierbei galt es, den aktuellen angiographischen Befund zu erheben, sowie eine mögliche Katheterdislokation auszuschließen.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Grundlage zur Entwicklung eines Risikomodells war die Aufteilung der Probanden in zwei Gruppen. Gruppe 1 (NOMI) bildete die Patientengruppe, bei der angiographisch die Diagnose NOMI gesichert werden konnte. Der Gruppe 2 (Non-NOMI) wurden alle Studienteilnehmer zugeordnet, die klinisch keine Hinweise auf eine mesenteriale Ischämie zeigten oder angiographisch eine NOMI ausgeschlossen werden konnte. Alle patientenbezogenen Parameter dieser beiden Gruppen wurden statistisch miteinander verglichen. Für den

statistischen Vergleich erfolgte die Differenzierung der erhobenen Daten in kategorisierte und kontinuierliche Variablen. Für die statistische Auswertung der kategorisierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) verwendet. Die Angabe der kontinuierlichen Daten erfolgte als Mittelwert mit Standardabweichung. Sie wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung und über den Levene-Median-Test auf gleiche Varianz untersucht. Bei Erfüllung der Kriterien zur Durchführung parametrischer Testungen folgte ein Vergleich der beiden Gruppen über den Student's t-Test. Bei Variablen, die die Voraussetzungen für eine parametrische Testung nicht erfüllten, wurde ein Vergleich über den Welch's t-Test durchgeführt. Zur Quantifizierung des Risikos, postoperativ eine NOMI zu entwickeln, wurden die Odds-Ratios für alle kategorisierten und kontinuierlichen Variablen berechnet und zusammen mit dem 95%-Konfidenz-Intervall dargestellt.

Für die Entwicklung des Risikomodells wurden alle Variablen, die eine statistisch signifikante Differenz zwischen NOMI- und Non-NOMI-Gruppe zeigten, in die weiteren Analysen eingeschlossen. Zur Anwendung kamen hierbei sowohl lineare Diskriminanzanalysen als auch logistische Regressionsanalysen. Zur Verbesserung der Sensitivität und der prognostischen Aussagekraft eines Risikomodells, wurden im Verlauf der Analyse einzelne Variablen zunächst schrittweise ausgeschlossen. Um einzelne Modelle miteinander vergleichen zu können, wurden im Anschluss einige Variablen wieder ergänzt. Die Durchführung der beschriebenen Datenanalysen erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 19™ (IBM, Ehningen, Deutschland). Das für alle statistischen Testverfahren gewählte Signifikanzniveau war  $p < 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkohorte

Im Beobachtungszeitraum zwischen 01. Januar 2010 und dem 31. März 2011 wurden insgesamt 1.163 elektive kardiochirurgische Eingriffe unter extrakorporaler Zirkulation durchgeführt. Eine Studienablehnung erfolgte durch 298 der Patienten, sodass die finale Patientenpopulation aus 865 Studienteilnehmern bestand.

Der perioperative Verlauf gestaltete sich bei der Mehrzahl der Patienten komplikationslos. Postoperativ entwickelten 88 Patienten Symptomkonstellationen, die die klinische Verdachtsdiagnose NOMI, nach dem im Methodik-Teil beschriebenen Schema, erfüllten. Folglich wurden im Rahmen dieser Studie 88 Katheterangiographien durchgeführt, wobei sich die Verdachtsdiagnose NOMI bei 78 der untersuchten Patienten bestätigte. In 10 Fällen fanden sich keine Hinweise auf eine mesenteriale Ischämie.

### 4.2 Therapieergebnisse

In der Analyse relevanter Daten in Bezug auf die Therapieergebnisse der NOMI-Gruppe im Vergleich zur Non-NOMI-Gruppe, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen, welche insgesamt 29 Merkmale umfassen (*Tabelle 4: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NOMI*).

Die 30-Tages-Mortalität der 78 Patienten umfassenden NOMI-Gruppe lag im Mittel bei 22,2%, die der Non-NOMI-Gruppe bei 1,2%. Die durchschnittliche Beatmungsdauer der NOMI-Gruppe betrug 166,5h ( $\pm 23,3$ ), wohingegen die 787 Non-NOMI-Patienten im Mittel 22,1h ( $\pm 2,0$ ) invasiv beatmet wurden. Ebenfalls statistisch signifikant war der prozentuale Anteil der kontinuierlichen Nierenersatztherapie. Mit einem Anteil von 53,4% war über die Hälfte der NOMI-Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen, in der Vergleichsgruppe waren es 2,2% der Probanden.

Die Vergleichsgruppen wiesen zudem signifikante Unterschiede bei Betrachtung der Behandlungsdauer auf der Intensivstation (ITS), der Intermediate Care Unit (IMC), sowie in der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes auf. Die mittlere Aufenthaltsdauer der NOMI-Gruppe auf der Intensivstation betrug 9,3 Tage ( $\pm 1,1$ ), wobei die durchschnittliche intensivmedizinische Behandlungsdauer der Non-NOMI-Gruppe bei 1,8 Tagen lag ( $\pm 0,1$ ). Äquivalent wurde ein verlängerter Aufenthalt auf der Intermediate Care Unit für NOMI-Patienten versus Non-NOMI-Patienten beobachtet, dieser lag für Gruppe 1 (NOMI) im Mittel bei 6,1 Tagen ( $\pm 0,7$ ), für Gruppe 2 (Non-NOMI) bei 2,2 Tagen ( $\pm 0,1$ ). Die Gesamtdauer der stationären Behandlung belief sich bei NOMI-Patienten auf 20,2 Tage ( $\pm 1,5$ ), wohingegen der

Krankenhausaufenthalt bei Non-NOMI-Patienten im Median nach 11,8 Tagen ( $\pm 0,2$ ) beendet war. Die statistisch relevanten Therapieergebnisse waren die invasive Beatmungszeit, die kontinuierliche Nierenersatztherapie, die Verweildauer auf der Intensivstation, die Verweildauer auf der Intermediate-Care/Wachstation, die Verweildauer im Krankenhaus sowie die 30-Tages Mortalität (*Tabelle 5: Statistisch relevante Therapieergebnisse*).

### 4.3 Potenzielle Risikofaktoren

Die statistische Auswertung zeigte zahlreiche signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NOMI. Die Aufteilung potenzieller Risikofaktoren erfolgte in fünf Untergruppen. Die Auswertung der demographischen Daten ergab eine hohe Korrelation zwischen einem Lebensalter  $> 70$  Jahren und dem Risiko zur Entwicklung einer NOMI (Odds-Ratio 2,82,  $p < 0,001$ ). Das durchschnittliche Alter der NOMI-Gruppe lag bei 72,0 Jahren, das der Non-NOMI-Gruppe bei 62,8 Jahren.

In der Untergruppe der Komorbiditäten wiesen Patienten mit Vorhofflimmern, Koronarer Herzerkrankung, pulmonaler Hypertonie, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Schlaganfällen sowie einer bestehenden Niereninsuffizienz, ein signifikant erhöhtes Risiko auf, postoperativ eine NOMI zu entwickeln. Das höchste Risiko stellte hierbei eine vorbestehende Niereninsuffizienz (Odds-Ratio 3,95,  $p < 0,001$ ) dar. Ein statistisch relevanter Einfluss der Begleitmedikation zeigte sich bei der Einnahme von Diuretika, Phenprocoumon und Statinen. Die größte Korrelation mit der Entwicklung einer NOMI ließ sich für Diuretikaeinnahmen nachweisen (Odds-Ratio 3,79,  $p < 0,001$ ).

Intraoperative Einflussfaktoren wie die Aortenklammzeit  $> 60$ min, die HLM-Zeit  $> 100$ min und die Gesamtdauer  $> 240$ min stellen ebenfalls maßgebliche Risikofaktoren dar.

In der Gruppe der postoperativen Risikofaktoren konnten die höchsten Odds-Ratios für die Entwicklung einer NOMI eruiert werden. Das größte Risiko ist mit der postoperativen Verwendung einer IABP (Odds-Ratio 153,  $p < 0,001$ ) assoziiert. Risikofaktoren von besonderer Bedeutung stellen zusätzlich eine Levosimendan-Therapie (Odds-Ratio 18,78,  $p < 0,001$ ), Revisionseingriffe bei Blutungen (Odds-Ratio 24,22,  $p < 0,001$ ), Laktatwerte  $> 5,0$ mmol/l (Odds-Ratio 15,60,  $p < 0,001$ ), die Transfusion von mehr als einer Blutkonserve (Odds-Ratio 12,77,  $p < 0,001$ ) sowie ein Norepinephrin-Bedarf  $> 0,1$ µg/kgKG/min (Odds-Ratio 12,14,  $p < 0,001$ ) dar (*Tabelle 6: Odds-Ratios für perioperative Risikofaktoren*). Bereits bei der Erstveröffentlichung während der laufenden Studie konnten 18 verschiedene Parameter mit einer Odds-Ratio größer 2,0, bezogen auf prä-, intra- und postoperative Faktoren, herausgearbeitet werden (*Tabelle 7: Prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren mit der höchsten Korrelation bezüglich der Entwicklung einer NOMI; Odds-Ratio  $> 2,0$* ).

#### 4.4 Entwicklung des Risikomodells

In der Berechnung des Risikomodells erwies sich die lineare Diskriminanzanalyse als sinnvollstes Klassifikationsschema. Die Sensitivität der Patientenzuordnung zur NOMI- versus Non-NOMI-Gruppe war im Rahmen dieses Vorgehens am größten. In der finalen Version des erarbeiteten Risikomodells waren 7 Variablen enthalten, die wie folgt berechnet wurden:

$$\begin{aligned} d &= 3.85 \times \text{postoperative IABP-Therapie} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &+ 1.91 \times \text{Rethorakotomie aufgrund einer Blutung} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &+ 1.86 \times \text{postoperative Transfusion von mehr als einer Blutkonserve} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &+ 1.52 \times \text{postoperativer Serum-Laktatspiegel} > 5\text{mmol/l} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &+ 1.07 \times \text{postoperative Therapie mit Levosimendan} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &+ 0.77 \times \text{postoperative Therapie mit Norepinephrin} > 0.1\mu\text{g/kg/min} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &+ 0.36 \times \text{postoperativer Verlust des Sinusrhythmus} && (0 = \text{nein}; 1 = \text{ja}) \\ &- 0.32 \text{ (Konstante der Gleichung)} \end{aligned}$$

Die rechnerische Zuordnung der Patienten zur NOMI- oder Non-NOMI-Gruppe erfolgte anhand eines diskriminatorischen Wertes von 1,18. Alle Patienten mit einem errechneten Score größer 1,18 wurden der NOMI-Gruppe zugeteilt. Studienteilnehmer mit einem Score kleiner 1,18 wurden als Non-NOMI-Patienten klassifiziert.

Die aus diesem Modell abgeleitete Diskriminanzfunktion war hoch signifikant (Wilks'  $\Lambda = 0,59$ ;  $X^2 = 449,41$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) und es gelang mit diesem Modell 40,7% der Streuung zu berichten (Table 8: Zusammenfassung der schrittweisen Diskriminanzanalyse).

Die rechnerische Differenzierung zwischen NOMI- und Non-NOMI-Patienten mit Hilfe der linearen Diskriminanzanalyse erwies sich in 92,8% der Fälle als korrekt. Die Spezifität, also das Patientenkollektiv ohne NOMI auch als nicht erkrankt zu identifizieren, lag bei 93,8%. Geringer war die Vorhersagekraft in Bezug auf die Sensitivität. Von den klinisch als NOMI-Patienten diagnostizierten Probanden wurden rechnerisch 76,9% korrekt als erkrankt eingestuft.

Parallel zu dem beschriebenen Modell wurden dieselben 7 Variablen der logistischen Regressionsanalyse zugeführt. Mit Hilfe dieser Berechnungsgrundlage konnten 93,9% der Patienten der korrekten Gruppe (NOMI versus Non-NOMI) zugeordnet werden. In dieser Analyse konnten 50,1% der Streuung berichtet werden (Nagelkerke  $R^2 = 50$ ; model  $X^2 = 223,26$ ,  $p < 0,001$ ). Die Sensitivität des Regressionsmodells lag mit 43,6% weit unterhalb der Vergleichsanalyse. Überlegen zeigte sich die Vorhersagekraft des Regressionsmodells in Bezug auf die Spezifität. Der Berechnung zufolge wurden 98,9% der Patienten ohne NOMI auch rechnerisch als diese erkannt. Klinisch von Bedeutung ist die Tatsache, dass das

Regressionsmodell 44 NOMI-Patienten falsch negativ diagnostiziert, wohingegen die lineare Diskriminanzanalyse nur 18 Patienten fälschlicherweise als Non-NOMI klassifizierte (*Tabelle 9: Kreuztabelle zum Vergleich der linearen Diskriminanzanalyse mit der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer NOMI*).

Ein weiteres Modell zeigt ebenfalls den prognostischen Einfluss ausgewählter Risikofaktoren auf die Entwicklung einer NOMI. Die hier ausgewählten Variablen umfassen lediglich vier Risikofaktoren. In die Berechnung inkludiert wurden:

- vorbestehende Niereninsuffizienz
- Operationszeit > 240min
- postoperative Serum-Laktatwerte > 5mmol/l
- postoperativer Katecholaminbedarf von Norepinephrin > 0,1µg/kgKG/min

Analysiert wurde in diesem Modell, wie die Kombination der genannten Variablen ihre prognostische Aussagekraft beeinflusst. Je weniger Risikofaktoren kombiniert werden, desto geringer ist die Inzidenzrate der NOMI. Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Kombination aller 4 Risikofaktoren. In ihrer Gesamtheit ergibt sich eine statistische Wahrscheinlichkeit von 100% eine NOMI zu entwickeln (*Abbildung 1: Kombination verschiedener Risikofaktoren im Verhältnis zur Inzidenzrate der NOMI*).

## 5 Diskussion

Die non-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) ist ein seltenes, jedoch nach wie vor häufig letal verlaufendes Krankheitsbild. Im Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen wird die Inzidenz der NOMI auf 0,2-0,5% geschätzt (BRAUN et al., 2006). Trotz allen Fortschritts sowohl im operativen als auch im intensivmedizinischen Sektor, weist die NOMI anhaltend hohe Mortalitätsraten auf, die in der Literatur mit bis zu 90% angegeben werden (KRAMER et al., 2003). Bis zum heutigen Tage ist die Pathogenese der non-okklusiven Darmischämien nicht vollständig verstanden.

### 5.1 Geschichte

Die ersten Beschreibungen zu Verschlüssen der Mesenterialgefäße finden sich in Sektionsberichten aus dem 15. Jahrhundert (BEYER et al., 1980; BOLEY et al., 1997). Im Jahre 1843 veröffentlichte der Heidelberger Anatom Tiedemann eine Arbeit „Von der Verengung und Schließung der Pulsadern in Krankheiten“ (TIEDEMANN, 1843). Die ersten klinischen Studien zu Mesenterialverschlüssen wurden im 19. Jahrhundert durch Virchow durchgeführt. Er untersuchte mögliche Ursachen und erforschte die Folgen mesenterialer Minderperfusion (BOLEY et al., 1997). Dass es sich bei der NOMI um einen Mesenterialinfarkt ohne Gefäßverschluss handelt, wurde erstmalig im Jahre 1939 von Penner und Bernheim beschrieben (JAKSCHIK et al., 1995). Ihren Namen erhält die NOMI jedoch erst durch Ende im Jahre 1958 (ENDE, 1958).

Auch nach Jahrzehnten der Forschung stellt die frühzeitige Diagnostik der non-okklusiven Mesenterialischämie eine Herausforderung dar. Es konnten bis zum heutigen Tage keine NOMI-spezifischen Symptome sowie Laborparameter identifiziert werden. In einer Studie von Gosh et al. zeigte sich eine durchschnittliche Diagnose- und Therapieverzögerung von circa 17 Stunden bei Patienten mit non-okklusiver Mesenterialischämie (GHOSH et al., 2002). Auf dem Boden dieser Problematik entwickelte sich die Idee der hier vorliegenden Studie. Wenn es möglich wäre, klare Risikokonstellationen zu evaluieren, die die Patienten mit einer großen Vorhersagekraft als NOMI-Patienten identifizieren, dann könnte dies einen großen Fortschritt in der Frühdiagnostik und Therapie darstellen und die Letalität dieses Krankheitsbildes senken.

## 5.2 Anatomie und Physiologie des Darms

### 5.2.1 Anatomie der Mesenterialgefäße

Die Gefäßversorgung des Intestinums erfolgt aus drei großen, ventral der Aorta abdominalis abgehenden, Arterien:

1. Truncus coeliacus
2. Arteria mesenterica superior
3. Arteria mesenterica inferior

Der Truncus coeliacus entspringt unmittelbar nach dem Durchtritt der Aorta durch das Diaphragma und teilt sich am oberen Rand des Pankreas in seine drei Hauptäste, die A. gastrica sinistra, die A. hepatis communis sowie die A. lienalis auf. Er ist für die Versorgung des Pankreas, der Leber, der Milz, des Duodenums sowie Teile des Magens verantwortlich. Die A. mesenterica superior nimmt ihren Ursprung aus der Aorta, 0,5-2cm kaudal des Abganges des Truncus coeliacus. Zu ihrem Versorgungsgebiet zählen das Jejunum, das Ileum sowie das Colon bis zum letzten Drittel des Colon transversum. In ihrem Verlauf gibt sie die A. pancreaticoduodenalis inferior, die A. colica media, die A. colica dextra sowie die Aa. jejunales ab und endet nach 6-9cm als A. ileocolica. Die A. mesenterica inferior entspringt circa 4-5cm oberhalb der Aortenbifurkation auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers. Sie ist mit einem Durchmesser von 2-3mm der kaliberschwächste Abgang. Über die Abgabe der A. colica sinistra, die Aa. sigmoideae und die A. rectalis superior stellt sie die Versorgung des letzten Drittels des Colon transversum, des Sigmas sowie des Rektums sicher.

Die Versorgungsgebiete der drei Hauptarterien kommunizieren über Anastomosen miteinander. Am Vorderrand des Pankreas bildet sich die englumige anteriore pancreaticoduodenale Arkade zwischen Ästen des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior aus. Kaudal anastomosiert die A. mesenterica superior mit der A. mesenterica inferior über die weitkalibrige Riolan'sche Anastomose, die sich aus einer Verbindung der A. colica media sowie der A. colica sinistra zusammensetzt. Im Falle einer Lumeneinengung einer arteriellen Strombahn um 60% oder mehr, kann es über bestehende Gefäßanastomosen zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen kommen (BOLEY et al., 1997). Die funktionelle Bedeutung dieser Kollateralen besteht in der zusätzlichen Absicherung der Darmperfusion im Falle einer Gefäßstenose.

### 5.2.2 Innervation der Darmwand

Die Regulationsmechanismen des Gastrointestinaltraktes setzen sich aus einem komplexen Netzwerk zusammen. Daran beteiligt ist das enterische Nervensystem, welches über lokale Reflexbögen die Motilität koordiniert. Beeinflusst wird die digestive Peristaltik durch hormonelle Einflüsse sowie die Zusammensetzung des Nahrungsbreis.

Neben den endokrinen und parakrinen Einflüssen, nimmt das vegetative Nervensystem eine zentrale Rolle in der Steuerung der Darmmotilität ein. Die präganglionären parasympathischen Fasern ziehen zu den Zellen des Plexus myentericus und submucosus und können auf diese Weise sowohl cholinerge, als auch anticholinerge Wirkungen entfalten (PAPE eds., 2014b). Die gastrointestinale Zirkulation wird hauptsächlich über nervale Fasern des sympathischen Nervensystems gesteuert. Die aus dem thorakolumbalen Rückenmark (Th7-Th10) stammenden präganglionären sympathischen Nervenfasern münden im Ganglion coeliacum und im Ganglion mesenterica superior. Ihre postganglionären Fasern wirken direkt an Blutgefäßen, Epithelien oder der glatten Darmmuskulatur (GROESDONK et al., 2013).

Der Vasotonus des gastrointestinalen Gefäßbettes wird im Wesentlichen durch drei Mechanismen beeinflusst (FOLKOW, 1971; GRANGER et al., 1980). Hierzu zählen auf intrinsischer Ebene myogene, lokal metabolische und reflektorische Mechanismen sowie lokal produzierte vasoaktive Substanzen. Extrinsische Einflüsse werden über zirkulierende vasoaktive Substanzen und sympathisch-vegetative Nervenfasern gesteuert. Die Wirkungen des Sympathikus werden über drei verschiedene Katecholaminrezeptoren vermittelt. In den Gefäßen des Darmes finden sich sowohl  $\alpha$ 1- und  $\beta$ 2-Adrenorezeptoren sowie Dopaminrezeptoren. Eine  $\alpha$ 1-Stimulation führt zu einer Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße und einer daraus resultierenden Drosselung der Blutzufuhr (KOLKMAN, MENSINK, 2003). Der sogenannte „autoregulatorische Ausgleich nach sympathischer Stimulation“ beschreibt die sich an eine Perfusionsminderung anschließende hyperämische Phase (FOLKOW et al., 1964a, b). Eine Aktivierung von  $\beta$ 2- und Dopamin-Rezeptoren führt gegenläufig zur  $\alpha$ -adrenergen Wirkung zu einer Vasodilatation des mesenterialen Gefäßbettes (KOLKMAN, MENSINK, 2003). Pathophysiologisch von Bedeutung ist die hohe Dichte an  $\alpha$ -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet (KNICHWITZ et al., 1998). Eine adrenerge Stimulation hat somit primär einen vasokonstriktischen Effekt auf die Widerstandsgefäße mit konsekutiver Abnahme des Blutflusses. Ob diese Stimulation auf neuronaler, medikamentöser oder reflektorischer Ebene stattfindet, scheint dabei nicht von Bedeutung zu sein (MEININGER eds., 1991).

Zudem finden autoregulatorische Prozesse über die Ausschüttung endothelialer Faktoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin statt (GROESDONK et al., 2013). Stickstoffmonoxid bewirkt in niedrigen Konzentrationen eine Vasodilatation und übt primär einen positiven Effekt

auf die mesenteriale Perfusion aus. Pathologisch hohe NO-Konzentrationen führen über die Wirkung als freies Radikal zu einer Schädigung der Darmmukosa und haben somit einen paradoxen Effekt (LAMARQUE, WHITTLE, 2001). Die Auswirkungen des Endothelinsystems auf die mesenteriale Perfusion war Forschungsgegenstand dieser Arbeitsgruppe und wird an anderer Stelle ausführlich beleuchtet (Kapitel 5.7).

Zusammenfassend betrachtet besitzt das intestinale Gefäßbett ein gut funktionierendes Autoregulationssystem. Um die Darmperfusion über einen weiten Bereich sicherzustellen, greift die Druck-Fluss-Autoregulation in metabolisch aktiven Bezirken bis zu einem Perfusionsdruck von 30mmHg (GRANGER et al., 1980; LUNDGREN, SVANVIK, 1973).

### **5.2.3 Barrierefunktion**

Histologisch betrachtet besteht die Darmwand aus vier Schichten:

1. Tunica mucosa
2. Tela submucosa
3. Tunica muscularis
4. Tunica serosa

Den Schichten des Darms können zahlreiche Funktionen zugeordnet werden. Eine zentrale Aufgabe ist die protektive Funktion der Mukosa. Als Kontaktfläche, zwischen dem menschlichen Organismus und potenziell schädlichen Mikroorganismen im Lumen des Darmes, stellt sie eine natürliche Grenze mit Barrierefunktion dar (GROESDONK et al., 2013). Diese Barrierefunktion wird durch ein Zusammenspiel unterschiedlicher Mechanismen generiert. Um die Penetration von Mikroorganismen zu verhindern, sind die in der Mukosa liegenden Enterozyten durch tight-junctions eng miteinander verbunden.

Neben der mechanischen Barriere stehen weitere Abwehrmechanismen zur Verfügung. Hierbei ist die Kolonisation des Darms mit anaeroben Mikroorganismen zu nennen, welche das Wachstum von pathogenen Keimen eindämmt (BERG, 1981). Außerdem stellt die visköse Schicht aus Mukus einen Schutzschild dar. Durch die Produktion von IgA-Antikörpern können Bakterien gebunden und das Durchdringen der epithelialen Schicht verhindert werden (ALVERDY, AOYS, 1991).

Des Weiteren stellt die Sekretion von Bikarbonat einen natürlichen Schutz vor Magensäure sowie Säure bildenden Bakterien dar (ALLEN, FLEMSTROM, 2005). Die Darmperistaltik führt außerdem zu einer Reinigung der mukosalen Oberflächen. Zusätzlich findet ein permanenter Abtransport von toxischen Substanzen über Lymphgefäße und venöse Plexus statt, unterstützend wirken die in der intestinalen Wand reichlich vorkommenden Lymphozyten,

Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (LAMPRECHT, HEININGER, 2012). Die mannigfaltigen epithelialen sowie subendothelialen Abwehrmechanismen des Intestinums zeigen seine Relevanz als wichtigen Bestandteil des Immunsystems auf.

#### 5.2.4 Physiologie der Darmperfusion

Die Blutversorgung der viszeralen Organe erfolgt, wie bereits beschrieben, über den Truncus coeliacus sowie die Aa. mesenterica superior und inferior. Unter Ruhebedingungen erhält der Gastrointestinaltrakt circa 20% des Herzzeitvolumens (KOLKMAN, MENSINK, 2003).

Die Blutzufuhr unterliegt einer großen Variabilität. Stresssituationen können eine Drosselung des Blutflusses auf 10% des HZV bewirken, im Rahmen der Verdauung steigt der Anteil des Herzminutenvolumens auf bis zu 35% an (BAUD et al., 1991). Unter physiologischen Bedingungen werden circa 25% des mesenterialen Sauerstoffangebotes von 1ml O<sub>2</sub>/kgKG/min ausgeschöpft, dieser Anteil kann im Rahmen einer ischämischen Minderversorgung des Darms auf bis zu 50% ansteigen (KNICHWITZ et al., 1998).

Das intestinale Gefäßsystem mündet in Zentralarterien, die in der Tela submucosa einen Plexus bilden und von dort aus in die Lamina propria mucosa ziehen, um die Darmzotten zu versorgen. Jeder Villus wird, je nach Größe, von einer oder mehreren zentralen Arteriolen gespeist. Die Arterienäste vereinigen sich an der Villusspitze zu einem dichten Kapillarnetzwerk. In ihrem Verlauf werden sie in enger Nachbarschaft von gegenläufigen Venen begleitet (VAN AKEN eds., 2007) (*Abbildung 2: Schematische Darstellung der Darmzottendurchblutung*).

Die Hämoperfusion der Darmmukosa weist drei Charakteristika auf, die die Anfälligkeit des Gastrointestinaltraktes für eine Gewebehypoxie verdeutlichen. Der geringe anatomische Abstand der in den Villus verlaufenden Arterien und Venen von nur 20µm führt zu einem Gegenstromprinzip. Die Partialdruckdifferenz zwischen venösem und arteriellem System bewirkt eine Abdiffusion von Sauerstoff entlang des Konzentrationsgradienten. Je langsamer die Flussgeschwindigkeit des Blutes ist, desto ausgeprägter ist die Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks in Richtung Villusspitze. Mit zunehmendem Sauerstoffshunt steigt die Gefahr einer Hypoxie, insbesondere der Villusspitze, an (BIBER et al., 1973; HALLBACK et al., 1978; KAMPP et al., 1968).

Als anatomisches Merkmal besitzt zudem der rechtwinklige Abgang der Zottenarterie Relevanz. Die korpuskulären Anteile des Blutes können diesem aufgrund ihrer Massenträgheit nur bedingt folgen, sodass es in den Zotten zu einer Reduktion des Hämatokrits um bis zu 50% kommt. Dieser Effekt wird als physiologische Hämodilution bezeichnet.

Die dritte Besonderheit stellen die fortlaufenden Regenerations- und Resorptionsprozesse der Darmmukosa dar. Die metabolische Aktivität bedarf eines hohen Sauerstoff- und

Substratangebotes, um die Darmwand, und insbesondere die empfindlichen Villusspitzen, vor einer Gewebehypoxie zu schützen (PAPE eds., 2014b).

Die Vulnerabilität der Darmmukosa in Bezug auf Hypoperfusion und Hypoxie wird neben den aufgeführten Punkten noch durch eine hohe Dichte an  $\alpha$ -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet forciert (KNICHWITZ et al., 1998). Im Falle einer sympathoadrenergen Aktivierung im Rahmen eines Schockgeschehens kommt es durch die selektive Vasokonstriktion zu einer Perfusionsminderung des Gastrointestinaltraktes von über 40% (PRICE et al., 1966). Die beschriebenen anatomischen und physiologischen Besonderheiten sowie die speziellen Perfusionsbedingungen der Darmschleimhaut bedingen in ihrer Gesamtheit die Anfälligkeit dieses Gewebes gegenüber Mikrozirkulationsstörungen.

### **5.2.5 Pathophysiologie der Darmperfusion**

Der Schweregrad einer Mesenterialischämie wird pathologisch in drei Stadien unterteilt:

Stadium 1: Betroffen ist ausschließlich die Mukosa. Kennzeichnend sind Erosionen, Ulzerationen und Nekrosen der Schleimhaut, die bei Wiederherstellung der Perfusion vollständig ausheilen.

Stadium 2: Betroffen sind neben der Mukosa auch tiefer gelegene submukosale Schichten bis zur Lamina muscularis mucosa. Eine Ausheilung unter Narbenbildung und Ausbildung fibrotischer Strukturen ist möglich.

Stadium 3: Betroffen sind alle Schichten der Darmwand. Die entstehende transmurale Darmwandgangrän muss chirurgisch behandelt werden (VELISSARIS et al., 2003).

Die ischämische Toleranzzeit der Darmmukosa wird in der Literatur zwischen sechs und acht Stunden angegeben. Darüber kommt es zu irreversiblen Schäden der Schleimhaut (BOLEY et al., 1997; KNICHWITZ et al., 2005).

Pathophysiologisch führt eine Hypoperfusion der Darmschleimhaut ab einem kritischen Schwellenwert zur Ausbildung einer kapillären Permeabilitätsstörung (Ödem), submukösen Einblutungen und zur Bildung hyaliner Knorpel. Die Permeabilitätsstörung führt zur Beeinträchtigung der Barrierefunktion der intestinalen Mukosa, was einen Übertritt von Bakterien und Endotoxinen in den Systemkreislauf zur Folge hat (RAHMAN et al., 2003). Durch direkte Interaktion, insbesondere gramnegativer Erreger, mit dem Endothel der Mukosa wird die Permeabilitätsstörung zusätzlich verstärkt. Die eingeschwemmten Endotoxine führen zur Aktivierung einer proinflammatorischen Kaskade. Über die Freisetzung verschiedener Zytokine, wie Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) aus stimulierten Lebermakrophagen, wird die mikrovaskuläre Perfusion zusätzlich

beeinträchtigt (MARTINEZ-PELLUS et al., 1997). Eine bestehende Ischämie führt außerdem zur vermehrten Bildung freier Sauerstoffradikale, die ihrerseits das Endothel zusätzlich schädigen und die Schrankenstörung somit aggravieren. Die gestörte Gewebepерfusion kann über die beschriebenen Mechanismen zu einer Organdysfunktion bis hin zum Multiorganversagen führen (ZUHLKE et al., 1988).

### **5.3 Patienten und Therapieergebnisse**

In dem Beobachtungszeitraum von Januar 2010 bis März 2011 wurden insgesamt 1.163 elektive kardiochirurgische Eingriffe in unserer Klinik durchgeführt. 74% dieser Patienten konnten, nach Erfüllung der unter Punkt 3.1 beschriebenen Kriterien, in die Studie aufgenommen werden. Die finale Patientenkohorte bestand somit aus 865 Probanden, was eine ausreichend große Zahl für eine aussagekräftige Statistik darstellt.

Die während der Studie erhobenen Patientendaten wurden nach ihrer Eingabe in die Datenbank überprüft. Alle Datensätze erwiesen sich als vollständig und plausibel, was die Aussagekraft der sich anschließenden statistischen Auswertung stützt.

Von den 865 Studienteilnehmern entwickelten 78 Patienten eine angiographisch gesicherte non-okklusive Mesenterialischämie. Dies entspricht einer Inzidenz von 9,01%. Die Schwankungsbreite der in der Literatur angegebenen Inzidenzraten für die NOMI nach kardiochirurgischen Operationen liegt zwischen 0,6-2% (LEITMAN et al., 1987; LUNDGREN, HAGLUND, 1978). Die 30-Tages-Mortalität der NOMI-Patienten lag mit 22,2% auffällig unterhalb der meisten in der Literatur angegebenen Mortalitätsraten (ABBOUD et al., 2008; ALLEN et al., 1992; BOLEY et al., 1977; KALEYA, BOLEY, 1992; KALEYA et al., 1992; KLEMPNAUER et al., 1997; KRAMER et al., 2003; RODRIGUEZ et al., 2007; SCHUTZ et al., 1998; VENKATESWARAN et al., 2002; WILCOX et al., 1995).

Das klinische Screening der Patienten erfolgte nach einem festen Schema. Waren die bereits unter Punkt 3.4 beschriebenen Befundkonstellationen, die die Indikationsgrundlage für eine weiterführende Diagnostik stellten, erfüllt, so wurde unverzüglich eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt. Von 88 Patienten, die klinische Hinweise auf die Entwicklung einer NOMI zeigten, konnte die Diagnose bei 78 Probanden gesichert werden.

Die Befundung erfolgte hierbei erstmalig mit Hilfe eines objektivierbaren Scores (MINKO et al., 2012). Die angiographischen Ergebnisse wurden zudem von einem erfahrenen Radiologen beurteilt. Bei positivem Befund wurde unverzüglich mit der lokalen Applikation von Iloprost (Ventavis®, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) begonnen.

Die auffällig hohe Inzidenzrate bei gleichzeitig niedriger Letalität scheint am ehesten ein Produkt multifaktorieller Genese. Die NOMI gerät im klinischen Alltag häufig nicht in den Fokus der denkbaren Diagnosen. Als zentraler Bestandteil der Studie war jedoch das

Aufmerksamkeitszentrum zugunsten dieser seltenen Komplikation verschoben. Zudem dienten klar definierte Befundkonstellationen als Indikationsgrundlage für die Angiographie, was die Entscheidung erleichterte, den Patienten einer invasiven Untersuchung zuzuführen. Die beschriebenen Faktoren könnten die erhöhten Inzidenzraten dahingehend erklären, als dass die NOMI häufiger diagnostiziert wurde, weil nach ihr gesucht wurde.

Die frühzeitig eingeleitete Diagnostik und die Befundung des Bildmaterials anhand objektivierbarer Kriterien führten bei gesicherter NOMI zu einem rascheren Therapiebeginn. Dies könnte in der Zusammenschau die im Vergleich zu anderen Publikationen niedrigere Letalitätsrate erklären.

Zusammenfassend betrachtet untermauern die aufgeführten Morbiditäts-Mortalitäts-Daten dieser Studie die große Bedeutung der frühzeitigen Diagnostik und Therapie der non-okklusiven Mesenterialischämie.

## **5.4 Evaluation möglicher Risikofaktoren**

Die Pathogenese der non-okklusiven Darmischämien ist multifaktorieller Natur und klinisch häufig schwer zu identifizieren. Ziel dieser Arbeit war es, potenzielle Risikofaktoren zu evaluieren, die einerseits eine frühzeitige Zuordnung von Patienten in Hochrisikogruppen ermöglichen und andererseits eine Basis darstellen, um spezifische Risikokonstellationen zu eruieren, die eine rechtzeitige Diagnose der NOMI ermöglichen.

### **5.4.1 Präoperative Risikofaktoren**

In der Literatur präsentiert sich der typische Risikopatient als multimorbide mit Zeichen der vaskulären, renalen, pulmonalen und kardialen Insuffizienz. Besonders gefährdet scheinen außerdem Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter zu sein. Zudem zeigen Studien den Zusammenhang zwischen der Einnahme spezifischer Begleitmedikation, insbesondere Diuretika, und der Entwicklung einer NOMI (KRAMER et al., 2003; LOCK, 2001; TROMPETER et al., 2002).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen präoperativen Patientendaten ergaben in vielen Fällen statistisch relevante Abweichungen der NOMI-Gruppe im Vergleich zur Non-NOMI-Gruppe. Aus den in Tabelle 5 zusammengefassten statistisch signifikanten Parametern lassen sich diverse Risikokonstellationen ableiten, die jedoch in ihrer Gesamtheit nicht spezifisch genug sind, um eine klinisch wirksame Differenzierung zwischen NOMI und Non-NOMI-Patienten zu generieren.

Zwar bestätigte sich auch im Rahmen dieser Arbeit, dass bei Patienten mit einem Lebensalter > 70 Jahren, einer vorbestehenden Niereninsuffizienz sowie der Einnahme von diuretisch

wirksamen Substanzen, ein 3-4fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer NOMI besteht, jedoch reicht diese Analyse nicht aus, um eine sichere Vorhersage im klinischen Alltag zu ermöglichen. Die Betrachtung aller statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf präoperative Risikofaktoren allein, generiert kein Risikomodell, das eine sichere Prognose der NOMI ermöglicht.

#### **5.4.2 Intraoperative Risikofaktoren**

Auch bei der Betrachtung der intraoperativen Einflussfaktoren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen NOMI- und Non-NOMI-Patienten. Einen entscheidenden Risikofaktor stellt hierbei die Operationszeit dar. Patienten, deren Operation > 180min bzw. > 240min andauerte, und die länger als 100min an der extrakorporalen Zirkulation angeschlossen waren, zeigten ein 3-5,6fach erhöhtes Risiko, eine NOMI zu entwickeln. Der Einfluss verlängerter Aortenklemmzeiten sowie Bypasszeiten auf die Entwicklung abdomineller Komplikationen wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben (LEITMAN et al., 1987; OHRI et al., 1991). Eine Hypothese, die diese Beobachtung erklärt, impliziert, dass verlängerte Operationszeiten zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten low-cardiac-output-Syndrom führen (ARANHA et al., 1984; GAUSS et al., 1994; GEBHARDT, 1989).

Trotz kardioprotektiver Maßnahmen kam es bei allen Studienteilnehmern zu einer intraoperativen temporären Ischämie von Herz und Lunge. Diese führt, durch Zentralisation des Systemkreislaufs, konsekutiv zu einer mesenterialen Hypoperfusion. Je länger die Operation und die extrakorporale Zirkulation andauert, desto ausgeprägter scheint dieses Phänomen zu greifen. Untersuchungen zur Messung des intramukosalen pH-Wertes des Magens bei kardiochirurgischen Patienten im Rahmen einer Studie von Fiddian-Green wiesen bei 50% der Patienten am Operationstag temporäre Ischämien der Magenschleimhaut nach. Der Erklärungsansatz basiert auch in diesem Fall auf einer Hypotension im Rahmen eines low-cardiac-output-Syndroms (FIDDIAN-GREEN eds., 1989).

Einen weiteren Effekt auf die Entwicklung postoperativer abdomineller Komplikationen hat die immunologische Reaktion des Organismus. Hierbei spielen pathophysiologisch mehrere Faktoren eine Rolle. Zum einen scheint die Anwendung einer HLM per se eine inflammatorische Kaskade zu induzieren (MILLAR et al., 1993; WAN, YIM, 2001). Die pathophysiologischen Vorgänge hierzu werden unter Punkt 5.6 gesondert thematisiert. Auf der anderen Seite induziert das Operationstrauma proinflammatorische Prozesse, die den Effekt der HLM potenzieren. Diesbezüglich fand sich eine Korrelation mit der Schwere des Operationstraumas und postoperativ gemessenen Interleukin-6-Werten (FRANKE et al., 2005). Die durch temporäre Ischämien von Herz und Lunge verursachten Ischämie- und Reperfusionsschäden führen wiederum ebenfalls zur Ausschüttung inflammatorisch wirkender

Zytokine. So lassen sich postoperativ erhöhte Werte von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Interleukin-6 und Interleukin-8 nachweisen (DE PERROT et al., 2003; NG et al., 2002). Die dadurch ausgelöste Akute-Phase-Reaktion mündet in einer systemischen Antwort des Organismus, die einen negativen Effekt auf die mesenteriale Mikrozirkulation hat und zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität führt (GROESDONK et al., 2013).

Bezugnehmend auf die Ergebnisse dieser Studie, erklärt dies den statistisch signifikanten Einfluss der Operations- und HLM-Zeiten auf die Entwicklung einer NOMI. Gestützt wird diese These zusätzlich durch eine Studie aus Münster. Durch tierexperimentelle Untersuchungen konnten Rotker et al. nachweisen, dass die Aortenklammzeit und verlängerte Reperfusionzeiten ein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer non-okklusiven Darmischämie darstellen (ROTKER et al., 2000).

In der Gesamtschau, der in dieser Studie evaluierten intraoperativen Risikofaktoren, stellt eine Operationszeit > 240min den größten Risikofaktor dar. Die Aortenklammzeit und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation sind weitere maßgebliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer NOMI. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen dieser Einflussfaktoren wurden bis zum heutigen Tage noch nicht vollständig verstanden und erfordern weitere Studien.

#### **5.4.3 Postoperative Risikofaktoren**

Als einer der Hauptfaktoren, der zur postoperativen Entwicklung einer NOMI beiträgt, wird eine Erniedrigung des mittleren arteriellen Drucks (MAD) angesehen (ARIF et al., 2016). Der Hypotension können unterschiedliche Ursachen zu Grunde liegen. Bezogen auf unser Patientenklientel spielt das low-cardiac-output-Syndrom eine besondere Rolle. Durch prädisponierende Faktoren wie einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, Hypovolämie oder durch eine durch die Operation selbst hervorgerufene, neu aufgetretene, kardiale Insuffizienz kann es postoperativ zu einer Hypotension mit konsekutiver mesenterialer Minderperfusion kommen.

In der klinischen Routine kommen häufig Katecholamine zum Einsatz, um einen adäquaten Blutdruck zu generieren. Im Rahmen der Studie wurden hauptsächlich Norepinephrin, Kalziumsensitizer (Levosimendan) und spezifische Phosphodiesterasehemmer wie Milrinon und Enoximon verwendet. Ihr Einsatz lässt sich kontrovers diskutieren. Das Anheben des systemvaskulären Widerstandes über vasokonstriktorisches wirkende Pharmaka wie Norepinephrin, führt bei verbesserter Hämodynamik gleichzeitig zu einer hyperkontraktilen Reaktion des intestinalen Gefäßbettes und somit zu einer weiteren Verschlechterung der Mikrozirkulation (KHAN et al., 2007; O'DWYER et al., 1997; TOFUKUJI et al., 2000).

Neben dem vasokonstriktorisches Effekt führen hohe Dosierungen von Norepinephrin zu einer Stimulation der intestinalen  $\beta$ -Rezeptoren, was den Sauerstoffverbrauch erhöht und die Gefahr einer Ischämie aggraviert (SALAK et al., 2001). In der Gesamtschau war die Notwendigkeit einer Norepinephrin-Therapie hinsichtlich unserer Patienten mit einer erhöhten Inzidenz von NOMI assoziiert.

Mit der Frage nach einer möglichen Optimierung der postoperativen Katecholamintherapie wurde die Kombination von Norepinephrin und Vasopressin retrospektiv durch diese Arbeitsgruppe untersucht. So konnten Bomberg et al. zeigen, dass Patienten unter hochdosierter Norepinephrin-Therapie von einer additiven Unterstützung mit Vasopressin profitierten. Angiographisch zeigte sich unter dualer Katecholamintherapie eine verbesserte Splanchnikusperfusion, die mit einem Überlebensvorteil assoziiert war (BOMBERG et al., 2016). Eine aktuelle prospektive Studie konnte hinsichtlich der Verwendung von Vasopressin als first-line-Katecholamin in Kombination mit Norepinephrin keinen Vorteil hinsichtlich der Mesenterialperfusion aufzeigen (HAJJAR et al., 2017).

Bei Verwendung inotroper Substanzen, wie dem Kalziumsensitizer Levosimendan, führte die systemisch ausgelöste Vasodilatation zu einem Abfall des systemischen Perfusionsdrucks, was häufig eine Erhöhung der Norepinephrin-Dosis zur Folge hatte (MEBAZAA et al., 2010). Aufgrund dieser Kombination ist es nicht möglich, Levosimendan als eigenständigen Risikofaktor zu benennen.

Die Notwendigkeit des Einsatzes inotroper Substanzen lässt jedoch Rückschlüsse auf den Patientenzustand zu und ist häufig mit der Diagnose des kardiogenen Schocks assoziiert. Aus dieser Perspektive betrachtet, stellt die Indikation für eine Levosimendan-Therapie ein Warnsignal dar und sollte bei klinischem Verdacht auf eine NOMI die Entscheidung für eine Angiographie erleichtern. In unserer Studie waren die Ausbildung eines low-cardiac-output-Syndroms und die daraus resultierende Katecholamintherapie mit einem 12-18fach erhöhten Risiko zur Ausbildung einer NOMI vergesellschaftet.

Eine Routinemaßnahme in der Behandlung des low-cardiac-output-Syndroms stellt die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) dar. Bereits in vorherigen Publikationen wird die postoperative Anwendung einer IABP als wesentlicher Risikofaktor für eine mesenteriale Ischämie angesehen. In der Auswertung unserer Ergebnisse zeigten Patienten ein 150fach erhöhtes Risiko, bei Anwendung einer IABP eine NOMI zu entwickeln. Dies deckt sich mit der gängigen Literaturmeinung und bedarf einer genaueren Betrachtung.

Die Implantation der Ballonpumpe erfolgt in der thorakalen Aorta auf Höhe des Abganges der linken A. subclavia. Über eine EKG-synchrone Aktivität wird die linksventrikuläre Nachlast gesenkt und die Koronarperfusion verbessert. Trotz des positiven hämodynamischen Effekts stellt das Vorhandensein einer IABP einen schwerwiegenden Risikofaktor für die Ausbildung mesenterialer Ischämien dar (VENKATESWARAN et al., 2002). In der Literatur wird hierfür

häufig eine Fehlpositionierung der Pumpe verantwortlich gemacht. So konnten Rastan et al. in ihrer Arbeit eine Malpositionierung in 97% der Fälle nachweisen (RASTAN et al., 2010). Durch Fehllage des Systems können aortale Abgänge der Viszeralarterien komprimiert werden, was eine partielle oder komplette Okklusion der intestinalen Gefäße zur Folge hat (GROESDONK et al., 2013).

Im Rahmen unserer Studie wurde die Positionierung der IABP direkt nach Einlage über eine Thorax-Übersichtsaufnahme kontrolliert. Eine Fehlpositionierung konnte lediglich bei drei Patienten (23%) festgestellt werden. In diesen Fällen wurde die Lage direkt im Anschluss korrigiert. In der Gesamtschau lässt sich somit eine Malpositionierung als entscheidender Risikofaktor evaluieren. Das deutlich erhöhte Risiko auf das 153fache gegenüber Patienten ohne IABP-Implantation, lässt sich allein durch diesen Faktor jedoch nicht erklären. Zwar scheinen die pathophysiologischen Ursachen noch nicht vollständig verstanden, jedoch kann das Vorhandensein einer IABP, auch bei korrekter Lage, schon als Hinweis für das Vorhandensein einer mesenterialen Ischämie interpretiert werden. In diesem Fall sollte die Indikation für eine weiterführende Diagnostik äußerst liberal gestellt werden.

Als weitere relevante Risikofaktoren konnten die Notwendigkeit postoperativer Bluttransfusionen und die Durchführung einer Re-Thorakotomie bei Blutung identifiziert werden. Patienten, die postoperativ mehr als eine Blutkonserve erhielten, hatten ein 12fach erhöhtes Risiko eine NOMI zu entwickeln. Die Durchführung einer Re-Thorakotomie erhöhte das Risiko auf das 24fache.

Pathophysiologisch betrachtet führt der Einsatz einer HLM zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten SIRS (MILLAR et al., 1993; WAN, YIM, 2001). Die systemische Inflammation hat einen negativen Einfluss auf das Gerinnungssystem. Durch Hyper- und/oder Hypokoagulopathien kann es zu einer vermehrten Blutungsneigung kommen (VAN DER POLL et al., 2011). Insgesamt wurde bei 18 Patienten die Indikation für eine Re-Thorakotomie gestellt, jedoch ließ sich nur in 3 Fällen eine chirurgische Blutungsquelle identifizieren. Aktive Blutungen aufgrund einer Störung des Gerinnungssystems haben ihrerseits ebenfalls einen proinflammatorischen Effekt, was die Ausbildung eines SIRS bis hin zum septischen Krankheitsbild forciert (VAN DER POLL et al., 2011). Die Risikoevaluation, bezogen auf die beschriebenen Blutungskomplikationen, lässt sich somit vielmehr als Symptom einer Systemerkrankung, denn als isolierter Risikofaktor selbst deuten. Auf der anderen Seite können intestinale Ischämien als SIRS in Erscheinung treten, was eine Koagulopathie in diesem Fall zu einem Symptom einer bereits bestehenden NOMI machen kann. In beiden Fällen lassen Blutungskomplikationen die Zuordnung des Patienten in eine NOMI-Risikogruppe zu und sollten zu einer Sensibilisierung in der Diagnostik führen.

Die Problematik fehlender spezifischer Laborparameter in der Diagnostik der NOMI konnte auch durch die Ergebnisse dieser Studie nicht behoben werden. Vergangene Studien

beschreiben erhöhte Laktatwerte, einen Anstieg der Entzündungsparameter und die Ausbildung einer metabolischen Azidose als prädisponierende Faktoren (ABBOUD et al., 2008; BRUCH et al., 1989). Eine statistisch signifikante Erhöhung der Laktatwerte in der Gruppe der NOMI-Patienten konnte auch in dieser Studie belegt werden. Das Risiko, eine NOMI zu entwickeln, war bei Serum-Laktatwerten  $> 5\text{mmol/l}$  um das 15,6fache erhöht. Der Anstieg des Laktatwertes ist jedoch unspezifisch und häufig liegen extraintestinale Ursachen zugrunde (SCHEPPACH et al., 1995). Dieses Ergebnis lässt die Einordnung der Laktatwerterhöhung als prädiktiven Risikofaktor zu, kann das Vorhandensein einer NOMI jedoch nicht beweisen. Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe zu neuartigen, vielversprechenden Laborparametern wie dem Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) oder der  $\alpha$ -Glutathion-S-Transferase konnten zum aktuellen Zeitpunkt keine Ergebnisse hervorbringen, die die Frühdiagnostik der NOMI maßgeblich erleichtern.

## 5.5 Finales Risikomodell

Die Analyse potenzieller perioperativer Risikofaktoren ergab ein finales Risikomodell, bestehend aus sieben Variablen. Eingeschlossen in dieses Modell wurden diejenigen Risikofaktoren, die in der statistischen Auswertung die größte Signifikanz aufwiesen und nach der schrittweisen Diskriminanzanalyse den größten klinischen Nutzen zeigten. Bemerkenswert war, dass die finale Version des Risikomodells ausschließlich postoperative Faktoren berücksichtigt. Zu diesen zählen die postoperative Anwendung einer IABP, das Durchführen einer Re-Thorakotomie bei Blutung, die postoperative Transfusion von mehr als einer Blutkonserve, Serum-Laktatspiegel  $> 5\text{mmol/l}$ , ein postoperativer Norepinephrinbedarf  $> 0,1\mu\text{g/kgKG/min}$ , die Notwendigkeit einer Levosimendan-Therapie sowie der postoperative Verlust des Sinusrhythmus.

Anhand des beschriebenen Risikomodells ließen sich 92,8% der Patienten korrekt der NOMI-beziehungsweise der Non-NOMI-Gruppe zuordnen. Außerdem wies die statistische Auswertung mit Hilfe der linearen Diskriminanzanalyse mit 93,8% eine hohe Spezifität auf. Die Sensitivität lag mit 76,9% niedriger. Trotz der Einschränkungen in der Sensitivität ist es gelungen, ein Modell zu entwickeln, das bei hoher Spezifität eine geringe falsch negative Rate aufweist. Patienten können somit mit großer Vorhersagekraft als Non-NOMI-Patienten eingestuft werden. Bei Berechnung der Risikogleichung anhand logistischer Regressionsanalysen wurden 44 Patienten als falsch negativ diagnostiziert. Dies war bei Anwendung des Vergleichsmodells der linearen Diskriminanzanalyse nur bei 18 Patienten der Fall.

Die große Bedeutung der frühzeitigen Diagnostik und des rechtzeitigen Therapiebeginns für das Überleben der Patienten wurde bereits in vorherigen Abschnitten ausführlich erörtert. Aus

diesem Grund ist die falsch negative Einstufung eines NOMI-Patienten als Non-NOMI-Patienten von großer klinischer Relevanz. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung führten konsekutiv zum finalen Risikomodell, basierend auf den Methoden der linearen Diskriminanzanalyse.

In einem weiteren Modell wurden vier Variablen mit hoher statistischer Signifikanz ausgewählt und ihre prognostische Aussagekraft, allein und in Kombination, verglichen. Zu den inkludierten Risikofaktoren zählten sowohl prä-, intra-, als auch postoperative Variablen. Aus der Kombination einer vorbestehenden Niereninsuffizienz, einer Operationszeit > 240min, postoperativen Serum-Laktatwerten > 5mmol/l und einem postoperativen Norepinephrinbedarf > 0,1µg/kgKG/min, ergab sich eine NOMI-Inzidenzrate von 100%. Die prognostische Aussagekraft nahm mit Ausschluss einzelner Kriterien ab, jedoch führt das Vorhandensein aller vier Risikofaktoren dazu, dass im klinischen Alltag die Entscheidung zur weiterführenden Diagnostik anhand dieser Kriterien gestellt werden kann.

Beide Modelle können letztlich als Entscheidungsgrundlage zur Durchführung einer Angiographie dienen. Da die digitale Subtraktionsangiographie ein invasives und risikobehaftetes Verfahren ist, können die in dieser Studie entwickelten Risikogleichungen den Entscheidungsprozess im klinischen Alltag erleichtern und bestenfalls Hochrisikopatienten als solche identifizieren, um eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie durchzuführen.

## **5.6 HLM-Einfluss**

Die Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine gilt in der Literatur als Risikofaktor für die Entwicklung mesenterialer Ischämien (BACA et al., 1979; KUMLE et al., 2003; LARMI, KARKOLA, 1974; MUSLEH et al., 2003). Auch in der Auswertung unserer Studienergebnisse waren der Einsatz und die Anwendungsdauer einer HLM statistisch signifikant mit einem erhöhten NOMI-Risiko verknüpft. Die pathophysiologischen Ursachen für den negativen Effekt extrakorporaler Zirkulation auf die intestinale Mikrozirkulation soll im Folgenden genauer betrachtet werden.

Im Rahmen des sogenannten „HLM-Primings“ werden zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation dem Systemkreislauf circa zwei Liter Flüssigkeit zugeführt. Die dadurch hervorgerufene Hämodilution führt zu einer Erniedrigung des Hämoglobinanteils und einer Herabsetzung des Hämatokrits. In der Folge nimmt die Sauerstofftransportkapazität des Blutes und die Blutviskosität ab (HIGASHITA et al., 1996; LUCKNER et al., 2006). In tierexperimentellen Studien konnte zwar belegt werden, dass die Hämodilution zu einer Rekrutierung von nicht perfundierten Bereichen führt (SCHWARTE et al., 2005) und somit einen positiven Effekt auf die mesenteriale Perfusion ausübt, jedoch überwiegen andere negative Einflussfaktoren diesen Benefit. In der Mehrzahl aller publizierten Studien steht der

negative Einfluss der HLM auf die mikrozirkulatorische Darmversorgung im Vordergrund (FILSOUFI et al., 2007; OKTAR et al., 2002; ROSSI et al., 2004; TSIOTOS et al., 1994).

Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine und das OP-Trauma als solches führen über die Induktion einer proinflammatorischen Kaskade zu einer Akute-Phase-Reaktion des Organismus. Der Ablauf dieser Kaskade wird in Kapitel 2.4 ausführlich besprochen. Die immunogene Reaktion wird primär durch die unphysiologische Hämodynamik und das Herabsetzen der Sauerstofftransportkapazität hervorgerufen. Eine Reduktion des Sauerstoffangebotes mündet nicht selten in einer Ischämie des intestinalen Endstromgebietes. In der Folge kann der durch ATP-Mangel hervorgerufene Verlust der Zellintegrität zu einer Störung der mukosalen Barrierefunktion führen. Die normalerweise durch tight-junctions eng verbundenen Darmepithelzellen verhindern unter physiologischen Bedingungen das Eindringen von pathogenen Keimen (BJARNASON et al., 1989). Wird ihre Funktion beschädigt, kann der Übertritt von Bakterien die proinflammatorische Kaskade forcieren und eine systemische Reaktion des Organismus bis hin zum septischen Krankheitsbild verstärken (JANSEN et al., 1992; JIRIK et al., 1989).

Neben den immunogenen Effekten der extrakorporalen Zirkulation spielen gerinnungsaktivierende Prozesse eine Rolle in der Pathogenese mesenterialer Ischämien. Durch den Kontakt des Blutes mit den Oberflächen der HLM werden, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, intrinsische und extrinsische Gerinnungskaskaden aktiviert (DIETRICH, 2000). Im Verlauf können Hyper- und Hypokoagulopathien die Ausbildung mikrozirkulatorischer Störungen forcieren (CHENOWETH et al., 1981; CREMER et al., 1996; DIETRICH, 2000; RUDY et al., 1973; TAYLOR et al., 1996; WAN et al., 1997; ZÄHLER et al., 1999).

Die pathophysiologischen Hintergründe erklären, warum eine lange Operationszeit und die Anwendung einer HLM, mit einem erhöhten Risiko für die postoperative Entwicklung einer mesenterialen Ischämie verbunden sind. Die Ergebnisse unserer Studie spiegeln dies, in Übereinstimmung mit der gültigen Literaturmeinung, klar wider.

## **5.7 Bedeutung des Endothelinsystems**

Endothelin-1 (ET1) ist ein von Endothelzellen freigesetztes Peptidhormon, welches, neben einem starken vasokonstriktorischem Effekt, eine Vielzahl weiterer Wirkungen auf verschiedene Organsysteme ausübt (PAPE eds., 2014a).

Derzeit sind mit ET1, ET2 und ET3 drei genetische Subtypen des Peptids bekannt. Ihnen gemeinsam ist der Aufbau aus 21 verschiedenen Aminosäuren sowie zwei Disulfidbrücken. Endothelin-1 vermittelt seine vasoaktiven Effekte über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, zu denen zwei Rezeptorsubtypen bekannt sind: Endothelin-Rezeptor A (ETA) und Endothelin-Rezeptor B (ETB). Über die Aktivierung von ETA der Gefäßmuskulatur werden starke

vasokonstriktorische Effekte über eine G-Protein-gekoppelte Kaskade erwirkt. Hierzu gegenläufig führt eine Aktivierung von ETB zu einer vermehrten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin-E2 (PGE2), was konsekutiv eine Gefäßrelaxation zur Folge hat (KOHAN et al., 2011).

In klinischen Studien zeigte sich die Bedeutung des Endothelinsystems als Regulator der intestinalen Mikrozirkulation (KOLKMAN, MENSINK, 2003). Durch experimentelle Gaben von ET1 nahm der Blutfluss im distalen Jejunum und Ileum deutlich ab. Zudem konnten erhöhte Endothelin Spiegel bei Patienten mit hämorrhagischem Schock, Sepsis sowie nach kardiochirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden (BOND et al., 2001). Hierbei zeigten sich sowohl erhöhte ET1-Serumwerte als auch eine erhöhte intestinale Expression an ETA. Klinisch korrelierten die erhöhten ET1-Serumwerte mit vermehrt auftretenden intestinalen Ischämien und Ulzerationen (NANKERVIS et al., 2000). Die Verabreichung eines spezifischen ETA-ETB-Rezeptorblockers (Tezosentan) bei Patienten im septischen Schock verbesserte die intestinale Perfusion wiederum signifikant (ANDERSSON et al., 2010).

In einer tierexperimentellen Studie dieser Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine die jejunale Mikrozirkulation herabsetzt und außerdem eine Erhöhung der Endothelin-1-Serumwerte mit dieser Beobachtung assoziiert ist (BOMBERG et al., 2016). Die daraus abgeleitete Hypothese, dass Endothelin als isolierter Risikofaktor in Betracht käme, wurde in einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe untersucht. Um vergleichende Daten der Endothelin-Werte erheben zu können, wurden zwei Gruppen gebildet. Die 78 Patienten mit angiographisch gesicherter non-okklusiver Mesenterialischämie bildeten die NOMI-Gruppe, die Kontrollgruppe setzte sich aus 78 Probanden mit vergleichbaren prä- und postoperativen Variablen zusammen, die im klinischen Verlauf keine Hinweise auf die Entwicklung einer mesenterialen Ischämie zeigten.

In der Auswertung der Ergebnisse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den prä- und postoperativen Endothelin-Werten der NOMI-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Erhöhung des Endothelin-Wertes um 1pg/ml in der präoperativen Abnahme korrelierte mit einer Risikoerhöhung für die postoperative Entwicklung einer NOMI um den Faktor 1,19. Das Risiko zur Ausbildung einer mesenterialen Ischämie bei einer postoperativen Endothelin-Werterhöhung um 1pg/ml erhöhte sich um den Faktor 1,38. In der Arbeit zeigten sowohl prä- als auch postoperative Endothelin-Werterhöhungen eine hohe prädiktive Vorhersagekraft für die Entwicklung einer NOMI. Im nächsten Schritt wurden die evaluierten Risikofaktoren der hier vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der Endothelin-Studie kombiniert.

Die Kombination der finalen Risikogleichung dieser Arbeit mit den ermittelten Cut-Off-Werten der Endothelin-Studie, führte zu einem statistisch deutlich erhöhten Risiko eine NOMI zu entwickeln. Wurde präoperativ ein Endothelin-Wert von mindestens 11,7pg/ml und postoperativ von mindestens 14,5pg/ml gemessen, so erhöhte sich das Risiko um den Faktor

7,23 bei den präoperativen Messungen, beziehungsweise um den Faktor 362,13 bei den postoperativen Messungen (GROESDONK et al., 2015).

In der Gesamtschau der Ergebnisse der tierexperimentellen Studie und der prospektiven Analyse perioperativer Endothelin-Werte konnte gezeigt werden, dass kardiochirurgische Eingriffe unter Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation mit einer Erhöhung von Endothelin-Werten assoziiert sind (BOMBERG et al., 2016; GROESDONK et al., 2015). Die statistische Korrelation zwischen Endothelin und der postoperativen Entwicklung einer NOMI lässt die Aussage zu, dass Endothelin pathophysiologisch an der Entwicklung mesenterialer Ischämien beteiligt zu sein scheint. Die exakte Pathogenese ist nach wie vor ungeklärt und erfordert weitere Studien.

Zusammenfassend lässt sich allerdings sagen, dass die Erhebung prä- und postoperativer Endothelin-Werte in Kombination mit der Einbeziehung der evaluierten Risikofaktoren dieser Arbeit, die Identifikation von Risikopatienten erleichtern und die frühzeitige Diagnostik und Therapie von NOMI-Patienten in Zukunft maßgeblich verbessern könnte.

## **5.8 Ausblick Diagnostik**

Der Goldstandard in der Diagnostik der non-okklusiven Darmischämie ist nach wie vor die digitale Subtraktionsangiographie. Die bereits beschriebenen Vorteile bestehen hierbei in der guten Visualisierbarkeit des intestinalen Gefäßbettes sowie in der Möglichkeit über die Einlage eines Katheters vasodilatatorisch wirkende Substanzen zu applizieren.

Ein Problem stellte bis vor Kurzem das Fehlen objektivierbarer, angiographischer Kriterien für die Diagnosestellung einer NOMI dar. Mit dieser Fragestellung beschäftigten sich Minko et al. und entwickelten gemeinsam mit dieser Arbeitsgruppe den sogenannten NOD-Score (siehe Tabelle 8) (MINKO et al., 2012). Das Heranziehen klar definierter, objektivierbarer Kriterien in der Befundung non-okklusiver Mesenterialischämien stellt einen wichtigen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie der NOMI dar.

Ein großer Nachteil der angiographischen Diagnostik bleibt jedoch weiterhin ihre Invasivität. In Hinblick auf diese Problematik rückt die CT-Angiographie zunehmend in den Fokus aktueller Studien. Nakamura et al. führten diesbezüglich eine Studie mit 11 NOMI-Patienten und 44 Kontrollpatienten durch. In ihrer Arbeit wurden die Kriterien des Homburger NOD-Scores zur Befundung von CT-Untersuchungen verwendet. Zusätzlich flossen bildmorphologische Kriterien wie beispielsweise pathologische Darmwandveränderungen, das Vorhandensein einer intramuralen Gasansammlung oder veränderte Kontrastmittelanreicherungen mit in die Auswertung ein (NAKAMURA et al., 2013). Die Sensitivität und Spezifität der NOMI-Diagnostik war unter Anwendung dieser Kriterien mit 80% zufriedenstellend hoch, jedoch werden größere

Patientenkohorten benötigt, um den Stellenwert der CT-Angiographie in der Diagnostik der NOMI abschließend beurteilen zu können.

Eine retrospektive Analyse von Woodhams et al. wertete CT-Aufnahmen von vier NOMI-Patienten sowie 13 Kontrollpatienten mit Hilfe der sogenannten „Siegelmannkriterien“ (siehe Kapitel 2.7.3) aus. Die von Siegelmann et al. etablierten Kriterien dienen der angiographischen Beurteilung mesenterialer Gefäßspasmen und wurden im Rahmen der Studie von Woodhams et al. auf die CT-Auswertung übertragen (WOODHAMS et al., 2010). Zwar zeigten sich messbare Unterschiede in den Gefäßdurchmessern von NOMI versus Non-NOMI-Patienten, jedoch ist auch hier die geringe Patientenzahl eine Limitation dieser Studie.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, ein diagnostisches Verfahren mit geringerer Invasivität etablieren zu können, nur sind diesbezüglich noch Analysen an einem größeren Patientenkollektel notwendig. Die hohe Auflösung moderner CT-Systeme, ihre breite Verfügbarkeit, die fehlende Invasivität und die frühzeitige Abklärung möglicher Differenzialdiagnosen könnte die Anwendung der CT-Angiographie künftig zunehmend in den Fokus rücken (KAMMERER et al., 2015).

## **5.9 Studienlimitationen**

Eine Limitation der Studie besteht darin, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die sich einer elektiven Operation unterzogen haben. Alle dringlichen Eingriffe sowie Notfallindikationen wurden in unserem Studiendesign nicht berücksichtigt. Einer Studie von Allen und Kollegen zufolge ist das Risiko für die Entwicklung einer NOMI bei Patienten, die sich einer dringlichen bis notfallmäßigen kardiochirurgischen Intervention unterziehen müssen, deutlich erhöht (ALLEN et al., 1992). Diesbezüglich lassen sich im Rahmen dieser Arbeit keine Aussagen treffen.

Eine weitere Einschränkung der Studie besteht darin, dass lediglich Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine mesenteriale Ischämie einer Angiographie zugeführt wurden. Die als Non-NOMI klassifizierten Studienteilnehmer zeigten zwar hinsichtlich des Therapieergebnisses statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu den NOMI-Patienten, jedoch lässt sich eine klinisch inapparent verlaufende Mesenterialischämie ohne den dazugehörigen Angiographiebefund nicht sicher ausschließen. Im Hinblick auf die deutlich niedrigere Mortalitätsrate der Non-NOMI-Gruppe von 1,2% im Vergleich zu 22,2% der NOMI-Patienten und dem gesamtklinischen Verlauf beider Gruppen ist ein hoher Anteil an nicht erkannten NOMI-Patienten jedoch als unwahrscheinlich anzusehen.

Bezüglich der statistischen Auswertung ist kritisch zu bemerken, dass die angewandte lineare Diskriminanzanalyse üblicherweise für die Analyse von kontinuierlichen unabhängigen Variablen verwendet wird. Bei der Entwicklung der finalen Risikogleichung wurden sukzessive

alle kontinuierlichen Variablen eliminiert, da diese keine entscheidende Aussagekraft lieferten. Die Anwendung der linearen Diskriminanzanalyse auf ausschließlich kategorisierte Variablen ist statistisch nicht validiert, sodass die Methodik kritisch hinterfragt werden muss. Trotz dieser Limitation ergab die statistische Auswertung ein Risikomodell, was in seiner Aussagekraft dem Modell der logistischen Regressionsanalyse deutlich überlegen war. Das über die lineare Diskriminanzanalyse berechnete Modell kategorisierte 2,1% der Patientenkohorte fälschlicherweise als nicht krank ein, unter Anwendung der logistischen Regressionsanalyse wurden 5,1% der Patienten fälschlicherweise als nicht erkrankt eingestuft. Die hohe Mortalität einer unerkannten NOMI lässt die Aussage zu, dass eine hohe Spezifität in diesem Fall von größerer klinischer Bedeutung ist als die Sensitivität der Risikogleichung.

### **5.10 Ausblick in die Zukunft**

Die bis zum heutigen Tage hohen Letalitätsraten der NOMI zeigen die Dringlichkeit weiterer Forschungsarbeiten an. Es wäre ein möglicher Ansatzpunkt, die Forschungsarbeiten auf ein breiteres Patientenkontinuum auszuweiten. Dadurch würde man ein ganzheitlicheres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge erhalten, die zur Entwicklung einer non-okklusiven Darmischämie führen. Zusätzlich bedarf es einer Sensibilisierung des medizinischen Personals gegenüber diesem seltenen Krankheitsbild, um das Überleben der Patienten zu verbessern.

### **5.11 Konklusion**

Im Rahmen dieser prospektiven Studie ist es erstmalig gelungen, Risikofaktoren zu identifizieren, welche die postoperative Ausbildung einer mesenterialen Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen mit hoher Spezifität vorhersagen.

Anhand des entwickelten Risikomodells sollte eine Identifikation von Risikopatienten frühzeitig möglich sein. Aufgrund der immensen Bedeutung der rechtzeitigen Diagnostik und Therapie von NOMI-Patienten, wäre eine Reduktion der anhaltend hohen Mortalitätsraten bei rechtzeitiger Identifikation des gefährdeten Patientenkontinuum zu erwarten. Somit bleibt zu hoffen, dass die entwickelte Risikogleichung Einzug in den klinischen Alltag findet und die vorliegende Arbeit auf diese Weise einen Beitrag auf diesem wichtigen Forschungsgebiet leisten kann.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abboud B, Daher R, Boujaoude J (2008) Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol* 14:5361-5370
2. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M (2006) Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: population-based incidence and risk factors. *J Intern Med* 259:305-313
3. Acosta S, Nilsson T (2012) Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 33:355-361
4. AGA (2000) American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 118:951-953
5. Allen A, Flemstrom G (2005) Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1-19
6. Allen KB, Salam AA, Lumsden AB (1992) Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 16:391-395; discussion 395-396
7. Alverdy J, Aoye E (1991) The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation. Evidence for an acquired mucosal immunodeficient state. *Ann Surg* 214:719-723
8. Andersson A, Fenhammar J, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H, Frithiof R (2010) Endothelin-mediated gut microcirculatory dysfunction during porcine endotoxaemia. *Br J Anaesth* 105:640-647
9. Aranha GV, Pickleman J, Pifarre R, Scanlon PJ, Gunnar RM (1984) The reasons for gastrointestinal consultation after cardiac surgery. *Am Surg* 50:301-304
10. Arif R, Farag M, Zaradzki M, Reissfelder C, Pianka F, Bruckner T, Kremer J, Franz M, Ruhparwar A, Szabo G, Beller CJ, Karck M, Kallenbach K, Weymann A (2016) Ischemic Colitis after Cardiac Surgery: Can We Foresee the Threat? *PLoS One* 11:e0167601
11. Baca I, Bieger W, Mittmann U, Saggau W, Schmidt-Gayk H, Storch HH (1979) Comparative studies on pulsatile and continuous flow during extracorporeal circulation. Effects on liver function and endocrine pancreas secretion. *Chir Forum Exp Klin Forsch*:49-53
12. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, Bourdon R, Astier A, Bismuth C (1991) Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 325:1761-1766
13. Berg RD (1981) Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tracts of mice by oral treatment with penicillin, clindamycin, or metronidazole. *Infect Immun* 33:854-861

14. Beyer D, Horsch S, Bohr M, Schmitz T (1980) Roentgenographic findings of experimental bowel ischaemia in dogs following occlusion of the superior mesenteric artery (author's transl). *Rofo* 132:377-385
15. Biber B, Lundgren O, Stage L, Svanvik J (1973) An indicator-dilution method for studying intestinal hemodynamics in the cat. *Acta Physiol Scand* 87:433-447
16. Bjarnason I, Smethurst P, Fenn CG, Lee CE, Menzies IS, Levi AJ (1989) Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 34:407-411
17. Bjorck M, Wanhainen A (2010) Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: recognition and treatment. *Semin Vasc Surg* 23:54-64
18. Boley SJ, Sprayregan S, Siegelman SS, Veith FJ (1977) Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. *Surgery* 82:848-855
19. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ (1997) History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg Clin North Am* 77:275-288
20. Bomberg H, Groesdonk HV, Raffel M, Minko P, Schmied W, Klingele M, Schafers HJ (2016) Vasopressin as Therapy During Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *Ann Thorac Surg* 102:813-819
21. Bond BR, Dorman BH, Clair MJ, Walker CA, Pinosky ML, Reeves ST, Walton S, Kratz JM, Zellner JL, Crumbley AJ, 3rd, Multani MM, Spinale FG (2001) Endothelin-1 during and after cardiopulmonary bypass: association to graft sensitivity and postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:358-364
22. Bottger T, Jonas J, Weber W, Junginger T (1991) Sensitivity of preoperative diagnosis in mesenteric vascular occlusion. *Bildgebung* 58:192-198
23. Bourcier S, Oudjit A, Goudard G, Charpentier J, Leblanc S, Coriat R, Gouya H, Dousset B, Mira JP, Pene F (2016) Diagnosis of non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 6:112
24. Brandt LJ, Boley SJ (1991) Nonocclusive mesenteric ischemia. *Annu Rev Med* 42:107-117
25. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Jain U, Dopfmer U, Schuster J, Bas S, Schimke I, Dohmen PM, Lochs H, Konertz W, Spies C (2006) Small-dose epoprostenol decreases systemic oxygen consumption and splanchnic oxygen extraction during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 102:17-24
26. Bruch HP, Broll R, Wunsch P, Schindler G (1989) [Non-occlusive ischemia enteropathy. Diagnosis, therapy and prognosis]. *Chirurg* 60:419-425
27. Carrie C, Gisbert-Mora C, Quinart A, Grenier N, Sztark F (2012) Non-occlusive mesenteric ischemia detected by ultrasound. *Intensive Care Med* 38:333-334

28. Chaudhuri N, James J, Sheikh A, Grayson AD, Fabri BM (2006) Intestinal ischaemia following cardiac surgery: a multivariate risk model. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:971-977
29. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW (1981) Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 304:497-503
30. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V (1994) Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:899-906
31. Clark RA, Gallant TE (1984) Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol* 142:555-562
32. Clavien PA, Muller C, Harder F (1987) Treatment of mesenteric infarction. *Br J Surg* 74:500-503
33. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG (1996) Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61:1714-1720
34. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S (2003) Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 167:490-511
35. *Deutsches Ärzteblatt* (2006); 103(33), Deutscher Ärzteverlag GmbH, Berlin; S. A2179-A2187
36. Dietrich W (2000) Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol* 13:27-34
37. Edwards MS, Cherr GS, Craven TE, Olsen AW, Plonk GW, Geary RL, Ligush JL, Hansen KJ (2003) Acute occlusive mesenteric ischemia: surgical management and outcomes. *Ann Vasc Surg* 17:72-79
38. Eker A, Malzac B, Teboul J, Jourdan J (1999) Mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: should local continuous intra-arterial perfusion with papaverine be regarded as a treatment? *Eur J Cardiothorac Surg* 15:218-220
39. Ende N (1958) Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med* 258:879-881
40. Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ, Minion DJ, Schwarcz TH, Mentzer RM, Jr. (2001) Surgical management of thrombotic acute intestinal ischemia. *Ann Surg* 233:801-808
41. Fiddian-Green RG, Marston A, Bulkley GR (eds) (1989) *Studies in splanchnic ischemia and multiple organ failure*. Edward Arnold London; S. 349-363
42. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Scurlock C, Legnani PE, Adams DH (2007) Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Surg* 246:323-329

43. Folkow B, Lewis DH, Lundgren O, Mellander S, Wallentin I (1964a) The Effect of Graded Vasoconstrictor Fibre Stimulation on the Intestinal Resistance and Capacitance Vessels. *Acta Physiol Scand* 61:445-457
44. Folkow B, Lewis DH, Lundgren O, Mellander S, Wallentin I (1964b) The Effect of the Sympathetic Vasoconstrictor Fibres on the Distribution of Capillary Blood Flow in the Intestine. *Acta Physiol Scand* 61:458-466
45. Folkow B (1971) Regulation of the peripheral circulation. *Br Heart J* 33:Suppl:27-31
46. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, Weinhold C, Markewitz A (2005) Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 28:569-575
47. Gauss A, Druck A, Hemmer W, Georgieff M (1994) Abdominal complications following heart surgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 29:23-29
48. Gebhardt J (1989) [Sonographic diagnosis of acute intestinal ischemia]. *Ultraschall Med* 10:158-163
49. Geissler HJ, Fischer UM, Grunert S, Kuhn-Regnier F, Hoelscher A, Schwinger RH, Mehlhorn U, Hekmat K (2006) Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5:239-242
50. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ (2002) Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:411-416
51. Goldstein IM, Brai M, Osler AG, Weissmann G (1973) Lysosomal enzyme release from human leukocytes: mediation by the alternate pathway of complement activation. *J Immunol* 111:33-37
52. Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR, Mortillaro NA (1980) Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 78:837-863
53. Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF (2001) Ischemic bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 30:445-473
54. Groesdonk HV, Klingele M, Schlempp S, Bomberg H, Schmied W, Minko P, Schafers HJ (2013) Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:1603-1610
55. Groesdonk HV, Raffel M, Speer T, Bomberg H, Schmied W, Klingele M, Schafers HJ (2015) Elevated endothelin-1 level is a risk factor for nonocclusive mesenteric ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149:1436-1442 e1432
56. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, Melo RR, Sundin MR, Grande SM, Gaiotto FA, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Franco RA, Nakamura RE, Lisboa LA, de Almeida JP, Gerent AM, Souza DH, Gaiane MA, Fukushima JT, Park CL, Zambolim C, Rocha Ferreira GS, Strabelli TM, Fernandes FL, Camara L, Zeferino S, Santos VG, Piccioni MA, Jatene FB, Costa Auler JO, Jr., Filho

- RK (2017) Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 126:85-93
57. Hallback DA, Hulten L, Jodal M, Lindhagen J, Lundgren O (1978) Evidence for the existence of a countercurrent exchanger in the small intestine in man. *Gastroenterology* 74:683-690
  58. Hasan S, Ratnatunga C, Lewis CT, Pillai R (2004) Gut ischaemia following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 3:475-478
  59. Higashita R, Sugawara M, Kondoh Y, Kawai Y, Mitsui K, Ohki S, Tange S, Ichikawa S, Suma K (1996) Changes in diastolic regional stiffness of the left ventricle before and after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 11:145-151
  60. Holmes JHT, Lieberman JM, Probert CB, Marks WH, Hill ME, Paull DL, Guyton SW, Sacchetti J, Hall RA (2001) Elevated intestinal fatty acid binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass: a preliminary analysis. *J Surg Res* 100:192-196
  61. Hugli TE (1978) Chemical aspects of the serum anaphylatoxins. *Contemp Top Mol Immunol* 7:181-214
  62. Izbicki JR, Schneider CG, Kastl S (2003) Partial ischemia. Occlusive and nonocclusive mesenteric ischemia, ischemic colitis, systemic lupus erythematosus. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizin* 74:413-418
  63. Jakob SM, Merasto-Minkkinen M, Tenhunen JJ, Heino A, Alhava E, Takala J (2000) Prevention of systemic hyperlactatemia during splanchnic ischemia. *Shock* 14:123-127
  64. Jakschik J, Decker P, Hirner A (1995) Significance of therapy timing for the effects of systemic and local therapy with the ACE inhibitor captopril on intestinal microcirculation in manifest mesenteric ischemia. An animal experiment study in the swine. *Langenbecks Arch Chir* 380:273-280
  65. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijlsman L, Wildevuur CR (1992) Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54:744-747; discussion 747-748
  66. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, Kishimoto T, Loskutoff DJ, Carson DA, Lotz M (1989) Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 142:144-147
  67. Kaleya RN, Boley SJ (1992) Acute mesenteric ischemia: an aggressive diagnostic and therapeutic approach. 1991 Roussel Lecture. *Can J Surg* 35:613-623
  68. Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ (1992) Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 72:157-182
  69. Kammerer S, Kohler M, Schulke C, Lebiez P, Heindel W, Buerke B (2015) Nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI): Modern diagnostic and therapeutic

- interventional strategies from a radiological point of view. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 110:545-550
70. Kammerer S, Schuelke C, Berkemeyer S, Velasco A, Heindel W, Koehler M, Buerke B (2018) The role of multislice computed tomography (MSCT) angiography in the diagnosis and therapy of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI): Could MSCT replace DSA in diagnosis? *PLoS One* 13:e0193698
  71. Kampp M, Lundgren O, Nilsson NJ (1968) Extravascular shunting of oxygen in the small intestine of the cat. *Acta Physiol Scand* 72:396-403
  72. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K (1996) Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 110:339-343
  73. Karwowski J, Arko F (2004) Surgical management of mesenteric ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* 7:151-154
  74. Khan JH, Lambert AM, Habib JH, Broce M, Emmett MS, Davis EA (2006) Abdominal complications after heart surgery. *Ann Thorac Surg* 82:1796-1801
  75. Khan TA, Bianchi C, Ruel M, Feng J, Sellke FW (2007) Differential effects on the mesenteric microcirculatory response to vasopressin and phenylephrine after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:682-688
  76. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD (1983) Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845-857
  77. Klein HM, Lensing R, Klosterhalfen B, Tons C, Gunther RW (1995) Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology* 197:79-82
  78. Klempnauer J, Grothues F, Bektas H, Wahlers T (1997) Acute mesenteric ischemia following cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 38:639-643
  79. Klingele M, Bomberg H, Poppleton A, Minko P, Speer T, Schafers HJ, Groesdonk HV (2015) Elevated procalcitonin in patients after cardiac surgery: a hint to nonocclusive mesenteric ischemia. *Ann Thorac Surg* 99:1306-1312
  80. Klotz S, Vestring T, Rotker J, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C (2001) Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 72:1583-1586
  81. Knichwitz G, Rotker J, Mollhoff T, Richter KD, Brussel T (1998) Continuous intramucosal PCO<sub>2</sub> measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. *Crit Care Med* 26:1550-1557
  82. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H (2005) Intestinal malperfusion in critical care patients. *Anaesthesist* 54:41-48

83. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM (2011) Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol Rev* 91:1-77
84. Kolkman JJ, Mensink PB (2003) Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:457-473
85. Kramer SC, Gorich J, Oertel F, Scheld H, Heindel W (2003) Non-occlusive mesenteric ischemia. *Rofo* 175:1177-1183
86. Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M (2003) Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann Thorac Surg* 75:1558-1564
87. Lamarque D, Whittle BJ (2001) Increase in gastric intramucosal hydrogen ion concentration following endotoxin challenge in the rat and the actions of nitric oxide synthase inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28:164-168
88. Lamprecht G, Heining A (2012) Current aspects of sepsis caused by bacterial translocation. *Zentralbl Chir* 137:274-278
89. Larmi TK, Karkola P (1974) Prolonged cardiopulmonary by-pass and liver function. *Bull Soc Int Chir* 33:241-253
90. Le Deist F, Menasche P, Bel A, Lariviere J, Piwnica A, Bloch G (1996) Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during normothermic cardiopulmonary bypass. A clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:279-283
91. Leitman IM, Paull DE, Barie PS, Isom OW, Shires GT (1987) Intra-abdominal complications of cardiopulmonary bypass operations. *Surg Gynecol Obstet* 165:251-254
92. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250-56
93. Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchettini J, Fischer B, Moller B, Burns G (1998) Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 45:900-906
94. Lock G, Scholmerich J (1995) Non-occlusive mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology* 42:234-239
95. Lock G (2001) Acute intestinal ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15:83-98
96. Luckner G, Jochberger S, Mayr VD, Knotzer H, Pajk W, Wenzel V, Friesenecker B, Lorenz I, Dunser MW (2006) Vasopressin as adjunct vasopressor for vasodilatory shock due to non-occlusive mesenteric ischemia. *Anaesthesist* 55:283-286

97. Lundgren O, Svanvik J (1973) Mucosal hemodynamics in the small intestine of the cat during reduced perfusion pressure. *Acta Physiol Scand* 88:551-563
98. Lundgren O, Haglund U (1978) The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger. *Life Sci* 23:1411-1422
99. MacDonald PH (2002) Ischaemic colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16:51-61
100. Mamode N, Pickford I, Leiberman P (1999) Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven-year review. *Eur J Surg* 165:203-208
101. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J (1997) Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 23:1251-1257
102. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, Bobek I, De Hert S, Wieselthaler G, Schirmer U, von Segesser LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpati PC, Wouters P, Seeberger M, Schmid ER, Weder W, Follath F (2010) Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 14:201
103. Meininger GA, Granger HJ (1991) Neural control of the intestinal circulation and its interaction with autoregulation; *Reflex Control of the Circulation*, Zucker IH, Gilmore JP (eds) Boston: CRC Press. S. 627-655
104. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C (1993) Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 56:1499-1502
105. Minko P, Groesdonk H, Stroeder J, Miodek J, Graeber S, Bucker A, Schafers HJ, Katoh M (2012) A scoring system for the assessment of angiographic findings in non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI). *Rofo* 184:805-809
106. Mitsuyoshi A, Obama K, Shinkura N, Ito T, Zaima M (2007) Survival in nonocclusive mesenteric ischemia: early diagnosis by multidetector row computed tomography and early treatment with continuous intravenous high-dose prostaglandin E(1). *Ann Surg* 246:229-235
107. Musleh GS, Patel NC, Grayson AD, Pullan DM, Keenan DJ, Fabri BM, Hasan R (2003) Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:170-174
108. Nakamura Y, Urashima M, Toyota N, Ono C, Iida M, Fukumoto W, Kaichi Y, Tani C, Honda Y, Komoto D, Tatsugami F, Kakizawa H, Date S, Awai K (2013) Non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI): utility of measuring the diameters of the superior mesenteric artery and superior mesenteric vein at multidetector CT. *Jpn J Radiol*

109. Nankervis CA, Schauer GM, Miller CE (2000) Endothelin-mediated vasoconstriction in postischemic newborn intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279:683-691
110. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA (2002) Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 121:1269-1277
111. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J (2004) Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci* 77:89-91
112. Nygren A, Thoren A, Houltz E, Ricksten SE (2006) Autoregulation of human jejunal mucosal perfusion during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 102:1617-1622
113. O'Dwyer C, Woodson LC, Conroy BP, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE (1997) Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass. *Ann Thorac Surg* 63:728-735
114. Ohri SK, Desai JB, Gaer JA, Roussak JB, Hashemi M, Smith PL, Taylor KM (1991) Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 52:826-831
115. Oktar BK, Gulpinar MA, Bozkurt A, Ghandour S, Cetinel S, Moini H, Yegen BC, Bilsel S, Granger DN, Kurtel H (2002) Endothelin receptor blockers reduce I/R-induced intestinal mucosal injury: role of blood flow. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:647-655
116. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (eds) (2014a) *Physiologie*, 7. Auflage, Georg-Thieme Verlag KG, Stuttgart New York; S. 246
117. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (eds) (2014b), *Physiologie*, 7. Auflage, Georg-Thieme Verlag KG, Stuttgart New York; S. 481-484
118. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Falt K (1990) The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 107:574-580
119. Price HL, Deutsch S, Marshall BE, Stephen GW, Behar MG, Neufeld GR (1966) Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man, with particular reference to the splanchnic circulation. *Circ Res* 18:469-474
120. Prondzinsky R, Muller-Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR (1997) [Systemic inflammatory reactions to extracorporeal therapy measures (II): Cardiopulmonary bypass]. *Wien Klin Wochenschr* 109:346-353
121. Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ (2003) Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 7:26-36

122. Rastan AJ, Tillmann E, Subramanian S, Lehmkuhl L, Funkat AK, Leontyev S, Doenst T, Walther T, Gutberlet M, Mohr FW (2010) Visceral arterial compromise during intra-aortic balloon counterpulsation therapy. *Circulation* 122:92-99
123. Reintam A, Parm P, Redlich U, Tooding LM, Starkopf J, Kohler F, Spies C, Kern H (2006) Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterol* 6:19
124. Rodriguez F, Nguyen TC, Galanko JA, Morton J (2007) Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting: a national study of morbidity and mortality predictors. *J Am Coll Surg* 205:741-747
125. Rossi M, Sganga G, Mazzone M, Valenza V, Guarneri S, Portale G, Carbone L, Gatta L, Pioli C, Sanguinetti M, Montalto M, Glieca F, Fadda G, Schiavello R, Silveri NG (2004) Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann Thorac Surg* 77:612-618
126. Rotker J, Knichwitz G, Erren M, Twelker L, Hammel D, Scheld HH (2000) Mesenteric blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs. *Thorac Cardiovasc Surg* 48:351-355
127. Rudy LW, Jr., Heymann MA, Edmunds LH, Jr. (1973) Distribution of systemic blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 34:194-200
128. Salak N, Pajk W, Knotzer H, Hofstotter H, Schwarz B, Mayr A, Labeck B, Kafka R, Ulmer H, Mutz N, Hasibeder W (2001) Effects of epinephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in pigs. *Crit Care Med* 29:367-373
129. Scheppach W, Langenfeld H, Schultz G, Wittenberg G, Hahn D, Kochsiek K (1995) [Nonobstructive mesenteric ischemia--a diagnostic problem in internal intensive care]. *Z Gastroenterol* 33:214-218
130. Schindler G, Bruch HP (1991) The current status of the diagnosis and therapy of nonocclusive intestinal ischemia (NII). *Rofo* 155:123-127
131. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM (2004) Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg* 91:17-27
132. Schutz A, Eichinger W, Breuer M, Gansera B, Kemkes BM (1998) Acute mesenteric ischemia after open heart surgery. *Angiology* 49:267-273
133. Schwarte LA, Fournell A, van Bommel J, Ince C (2005) Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs. *J Appl Physiol* (1985) 98:1070-1075
134. Siegelman SS, Sprayregen S, Boley SJ (1974) Angiographic diagnosis of mesenteric arterial vasoconstriction. *Radiology* 112:533-542

135. Sitges-Serra A, Mas X, Roqueta F, Figueras J, Sanz F (1988) Mesenteric infarction: an analysis of 83 patients with prognostic studies in 44 cases undergoing a massive small-bowel resection. *Br J Surg* 75:544-548
136. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED (2001) Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74-83
137. Taylor DC, Houston TM, Anderson C, Jameson M, Popatia S (1996) Follow-up of renal and mesenteric artery revascularization with duplex ultrasonography. *Can J Surg* 39:17-20
138. Tiedemann F (1843) *Von der Verengung und Schließung der Pulsadern in Krankheiten*, Groos, Heidelberg Leipzig
139. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, Ponchietti L, Shamiyeh A, Al-Ayoubi F, Barco LA, Ceolin M, D'Almeida AJ, Hilario S, Olavarria AL, Ozmen MM, Pinheiro LF, Poeze M, Triantos G, Fuentes FT, Sierra SU, Soreide K, Yanar H (2016) ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 42:253-270
140. Tofukuji M, Stahl GL, Metais C, Tomita M, Agah A, Bianchi C, Fink MP, Sellke FW (2000) Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. *Ann Thorac Surg* 69:799-807
141. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P (2002) Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol* 12:1179-1187
142. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, van Heerden JA (1994) Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg* 167:553-557
143. van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T (2007) *Intensivmedizin, 2.Auflage*, Georg-Thieme-Verlag KG, Stuttgart New York, S. 1281-1285
144. van der Poll T, de Boer JD, Levi M (2011) The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr Opin Infect Dis* 24:273-278
145. Velissaris T, Tang A, Murray M, El-Minshawy A, Hett D, Ohri S (2003) A prospective randomized study to evaluate splanchnic hypoxia during beating-heart and conventional coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:917-924; discussion 924
146. Venkateswaran RV, Charman SC, Goddard M, Large SR (2002) Lethal mesenteric ischaemia after cardiopulmonary bypass: a common complication? *Eur J Cardiothorac Surg* 22:534-538
147. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL (1997) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112:676-692

148. Wan S, Yim AP (2001) Multi-organ protection during open heart surgery. *Chin Med J (Engl)* 114:3-8
149. Wilcox MG, Howard TJ, Plaskon LA, Unthank JL, Madura JA (1995) Current theories of pathogenesis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia. *Dig Dis Sci* 40:709-716
150. Wolf AM, Henne-Bruns D (2003) Mesenteric ischemia. Surgical epidemiology-when to take it into consideration? *Chirurg* 74:395-398
151. Woodhams R, Nishimaki H, Fujii K, Kakita S, Hayakawa K (2010) Usefulness of multidetector-row CT (MDCT) for the diagnosis of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI): assessment of morphology and diameter of the superior mesenteric artery (SMA) on multi-planar reconstructed (MPR) images. *Eur J Radiol* 76:96-102
152. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF (1999) Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 41:722-730
153. Zuhlke HV, Lorenz EP, Harnoss BM, Haring R, Rodloff A (1988) Endotoxemia and bacteremia in manual oral decompression of ileus. *Chirurg* 59:349-356

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabellen 1-5 und 7-9:

Groesdonk HV (2014) Die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) als Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen; Homburg/Saar

Tabelle 6:

Schlempp S, Klingele M, Raffel M, Bomberg H, Schaefers HJ, Groesdonk HV (2011); Evaluation of risk factors associated with the development of non occlusive mesenteric ischemia after cardiac surgery (Poster)

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Schlempp S, Klingele M, Raffel M, Bomberg H, Schaefers HJ, Groesdonk HV (2011); Evaluation of risk factors associated with the development of non occlusive mesenteric ischemia after cardiac surgery (Poster)

Abbildung 2:

schematische Darmzottdurchblutung, Dünndarm;  
<https://www.wissen.de/medizin/duenn darm>

## 9 Publikationen

Groesdonk HV, Klingele M, **Schlempp S**, Bomberg H, Schmied W, Minko P, Schafers HJ (2013) Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 145:1603-1610

## 10 Dank

Mein größter Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers (Direktor der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg/Saar), an dessen Institut ich diese Arbeit durchführen konnte.

Seine umfassende Expertise und die daraus resultierende Unterstützung, sowohl in der praktischen Forschungsarbeit als auch im Rahmen der Verschriftlichung dieser Arbeit, haben die Fertigstellung meiner Dissertation erst ermöglicht.

Ein herzlicher Dank gilt außerdem den zahlreichen ungenannten Patienten, die mit ihrer Einwilligung diese Studie ermöglicht haben.

Des Weiteren danke ich meiner gesamten Arbeitsgruppe für das unkomplizierte, freundliche und motivierte Miteinander.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Jan Henrik Große Wiesmann. Neben fachlicher Inspiration war vor allem die von tiefem Verständnis und Zuneigung getragene Unterstützung ein allgegenwärtiger Begleiter dieser Arbeit. Ich danke dir, Henrik, dass du so bist, wie du bist. Du bist für mich von unschätzbarem Wert.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meine geliebte Familie. Meine Eltern Angelika und Hans Ernst Schlempp, meine Großeltern Lieselotte und Hans-Gerd Hein, meine Geschwister Frau Dr. rer. nat. Svenja Schlempp und Sebastian Schlempp. Durch die lebenslange Unterstützung meiner Familie ist mir mein akademischer Werdegang sowie zuletzt auch diese Dissertation erst ermöglicht worden. Und dafür bin ich sehr dankbar.

Den emotionalen Stützpfeilern dieser Arbeit gilt ein besonderes Dankeschön. Danke Svenja, Lena und Ann-Kristin! Danke, dass ihr mich mit offenem Ohr und offenem Herzen durch das Leben begleitet. Ihr seid ein wichtiger Teil meines Lebens, meines Werdegangs und somit auch dieser Arbeit.

Freundschaften sind die Eckpfeiler des Lebens und somit möchte ich diese Menschen nicht unerwähnt lassen: Ich danke Leonhard Wodtke, Frau Dr. med. Nicole Wedermann, Lea Morgan, Frau Dr. med. Eva Brassart, Herrn Dr. rer. nat. Marco Thinius, Swea Steffens, Holger Nowak, Sonja Basalyga, Frau Dr. med. Joanna Kucharz, Marina Herzog, Herrn Dr. med. Till Bachmann, Herrn Dr. med. Sandro Lorenz, Matthias Lutke, Angela Große Wiesmann, Frau Dr. med. Agnieszka Felix-Meyer und Adrian Meyer.

*„No legacy is so rich as honesty“  
William Shakespeare*

## **11 Lebenslauf**

*(Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht)*

## 12 Anhang

**Tabelle 1: NOD-Score**

Kriterien	Score/Punkte	Beschreibung
Gefäßspasmen/ Kalibersprung	0: Keine  1: Leicht   2: Mittel  3: Schwer	Hauptstamm, Segmentarterien und Gefäßarkaden normal  Hauptstamm normal, einzelne Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden leicht konstringiert Hauptstamm leichte Taillierung, normale Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden Hauptstamm leichte Taillierung, einzelne Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden konstringiert  Hauptstamm zum Teil mitbetroffen, mehrere Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden konstringiert  Hauptstamm, Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden komplett enggestellt, zum Teil nicht mehr erkennbar
KM-Rückstrom in die Aorta	0: Kein  1: Leicht  2: Viel	Kein Rückstrom von Kontrastmittel in die Aorta  Kontrastmittel-Schweif in der Aorta  Aortogramm
Kontrastierung des Darmparenchyms	0: Keine Ausfälle  1: Vereinzelte Ausfälle  2: Komplette Ausfälle	Homogene Kontrastierung des Darms  Inhomogene Kontrastierung des Darms  Keine Kontrastierung des Darms
Gebälte Darmschlingen	0: Keine  1: Leicht  2: Stark	Einzelne luftgefüllte Darmschlingen $\leq 3$  > 3 luftgefüllte Darmschlingen, noch vereinzelt Darmanteile mit fehlender Gasfüllung  Ubiquitär gebälte Darmschlingen
Kontrastierung der mesenterialen Venen	0: Normal  1: Leicht verzögert  2: Verzögert	< 8 Sekunden  9-12 Sekunden  > 13 Sekunden
<b>Einteilung der Schweregrade</b>	<b>Keine</b>  <b>Leicht (Grad 1)</b>  <b>Mittel (Grad 2)</b>  <b>Schwer (Grad 3)</b>	<b>0 Punkte</b>  <b>1-5 Punkte</b>  <b>6-7 Punkte</b>  <b>8-11 Punkte</b>

KM = Kontrastmittel, NOD = Nicht-okklusiv Darmischämie

**Tabelle 2: Risikofaktoren der Non-okklusiven Mesenterialischämie**

Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt; 70 Jahre</li> <li>• Gastrointestinale Vorerkrankungen</li> <li>• Chronischer Alkoholabusus</li> <li>• Schlechter Allgemeinzustand</li> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Atherosklerose</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzklappenoperationen</li> <li>• Re-Operationen</li> <li>• Notfall-Operationen</li> <li>• Perioperative Myokardischämie</li> <li>• Intraoperative Arrhythmien</li> <li>• Intraoperative Blutungen</li> <li>• Erniedrigtes Herzzeitvolumen</li> <li>• Intraarterielle Ballonpumpe (IABP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung von Komplikationen (z.B. cerebrovaskuläre- oder Ischämie der unteren Extremitäten)</li> <li>• Akutes Nierenversagen</li> <li>• Postoperative Blutungen</li> <li>• Arrhythmien</li> <li>• Erniedrigtes Herzzeitvolumen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation mit: Furosemid, Ergotamin, ACE-Hemmern, Calciumantagonisten, Katecholaminen, Digitalis</li> </ul>		

ACE = Angiotensin Converting Enzyme, IABP = Intraaortale Ballonpumpe, NYHA = New York Heart Association

**Tabelle 3: Erfasste Patientendaten**

Daten		Beschreibung
<b>Demographie</b>	<p>Geschlecht Frauen Männer</p> <p>Alter</p> <p>Gewicht</p> <p>Größe</p> <p>EuroSCORE</p> <p>Ejektionsfraktion</p> <p>NYHA-Klasse</p> <p>Sinusrhythmus</p> <p>Arterielle Hypertonie</p> <p>Karnofsky-Index</p> <p>Raucher</p> <p>Pack-Years</p>	<p>Geschlecht der Patienten</p> <p>Geschlecht der Patienten</p> <p>Alter in Jahren (a)</p> <p>Gewicht in Kilogramm (kg)</p> <p>Größe in Zentimeter (cm)</p> <p>EuroSCORE in absoluten Werten</p> <p>Ejektionsfraktion in Prozent (%)</p> <p>NYHA-Klasse in absoluten Werten</p> <p>Sinusrhythmus bei Aufnahme ins Krankenhaus</p> <p>Systolischer Blutdruck &gt; 140mmHg und/oder diastolischer Blutdruck &gt; 90mmHg</p> <p>Karnofsky-Index in absoluten Werten</p> <p>Aktiver Raucher bei Aufnahme ins Krankenhaus (ja/nein)</p> <p>Zahl der Zigaretenschachteln pro Jahr = Zigaretenschachteln geraucht am Tag x Jahre als Raucher</p>
<b>Komorbidität</b>	<p>Koronare Herzkrankheit</p> <p>Vitium</p> <p>Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie</p> <p>Pulmonale Hypertonie</p> <p>Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</p> <p>Niereninsuffizienz</p> <p>Hämodialyse</p> <p>Malignität</p> <p>Zustand nach Apoplex</p>	<p>Bestätigt durch Herzkatheter (ja/nein)</p> <p>Alle Herzklappenerkrankungen, mit chirurgischer Indikation (ja/nein)</p> <p>Bestätigt durch Angiographie (ja/nein)</p> <p>Mittlerer pulmonalarterieller Druck &gt; 25mmHg in Ruhe / &gt; 30mmHg nach körperlicher Aktivität (ja/nein)</p> <p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ≥ 2 (ja/nein)</p> <p>Effektive Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) &lt; 60ml/min (ja/nein)</p> <p>Terminale Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit für Dialyse (ja/nein)</p> <p>Alle invasiven Neoplasien (ja/nein)</p> <p>Zustand nach Apoplex mit und ohne Residuen (ja/nein)</p>
<b>Medikation</b>	<p>Beta-Blocker</p> <p>ACE-Hemmer</p> <p>AT1-Blocker</p> <p>Calciumantagonisten</p> <p>Diuretika</p> <p>Acetylsalicylsäure</p> <p>Marcumar</p> <p>Amiodaron</p> <p>Statine</p>	<p>Alle Therapien mit Beta-Blocker seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit ACE-Hemmer seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit AT1-Blocker seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit Calciumantagonisten seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit Diuretika seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit Acetylsalicylsäure seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit Marcumar seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit Amiodaron seit mindestens vier Wochen vor Operation</p> <p>Alle Therapien mit Statinen seit mindestens vier Wochen vor Operation</p>

(Fortsetzung auf nächster Seite)

<i>Intraoperativ</i>	<p>Operationsverfahren CABG-Operationen</p> <p>Klappenoperationen</p> <p>Pulmonale Thrombendarteriektomie</p> <p>Kombinationseingriff</p> <p>Re-Operation</p> <p>Operationszeit</p> <p>HLM-Zeit</p> <p>Aortenklammzeit</p> <p>Kreislaufstillstandzeit</p>	<p>Alle Koronaren Bypassoperationen mit Herz-Lungen-Maschine (ja/nein)</p> <p>Alle Herzklappenoperationen mit Herz-Lungen-Maschine (ja/nein)</p> <p>Pulmonale Thrombendarteriektomie (ja/nein)</p> <p>Alle Kombinationseingriffe am Herzen mit Herz-Lungen-Maschine (ja/nein)</p> <p>Alle Re-Operationen am Herzen mit Herz-Lungen-Maschine (ja/nein)</p> <p>Operationszeit in Minuten (min)</p> <p>Herz-Lungen-Maschinenzeit in Minuten (min)</p> <p>Aortenklammzeit in Minuten (min)</p> <p>Kreislaufstillstandzeit in Minuten (min)</p>
<i>Postoperativ</i>	<p>IABP-Therapie</p> <p>Verlust des Sinusrhythmus</p> <p>Blutverlust postoperativ</p> <p>Rethorakotomie bei Blutung</p> <p>Blutkonserven</p> <p>Therapie mit Levosimendan</p> <p>Therapie mit Norepinephrin</p> <p>Serum-Laktat</p> <p>Base Excess</p> <p>pH-Wert</p> <p>Diurese in den ersten 24h (ml)</p> <p>Diurese in den ersten 24h (ml/kg/h)</p>	<p>Postoperative Notwendigkeit für Intraaortale Ballonpumpe (IABP) (ja/nein)</p> <p>Verlust des Sinusrhythmus für mehr als sechs Stunden (ja/nein)</p> <p>Blutverlust absolut in Milliliter (ml)</p> <p>Notwendigkeit für Rethorakotomie bei Blutung (ja/nein)</p> <p>Anzahl (n) der Blutkonserven</p> <p>Postoperative Notwendigkeit für eine Therapie mit Levosimendan (ja/nein)</p> <p>Postoperative Notwendigkeit für eine Therapie mit Norepinephrin (ja/nein)</p> <p>Postoperatives Serum-Laktat in mmol</p> <p>Postoperativer Base Excess-Wert</p> <p>Postoperativer pH-Wert</p> <p>Postoperative Diurese absolut in Milliliter (ml)</p> <p>Postoperative Diurese in Milliliter (ml)/Kilogramm (kg)/Stunde (h)</p>
<i>Therapieergebnis</i>	<p>Mechanische Beatmung</p> <p>Dialyse</p> <p>Tage auf Intensivstation (ITS)</p> <p>Tage auf Intermediate Care (IMC) / Wachstation</p> <p>Tage im Krankenhaus</p> <p>30-Tage Mortalität</p>	<p>Zeit der mechanischen Beatmung in Stunden (h)</p> <p>Notwendigkeit einer Dialyse nach akutem Nierenversagen (ja/nein)</p> <p>Verweildauer auf Intensivstation (ITS) in Tagen (d)</p> <p>Verweildauer auf Intermediate Care (IMC) / Wachstation in Tagen (d)</p> <p>Verweildauer im Krankenhaus in Tagen (d)</p> <p>30-Tage Mortalität (ja/nein)</p>

ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1, CABG = Coronary Artery Bypass Graft, COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, eGFR = Effektive Glomeruläre Filtrationsrate, GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, HLM = Herz-Lungen-Maschine, IMC = Intermediate Care, ITS = Intensivstation, NYHA = New York Heart Association

**Tabelle 4: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne NOMI**

Risikofaktor		NOMI (n=78)	Non-NOMI (n=787)	p-Wert
Demographie	Alter (y)	72.0 ± 1.0	62.8 ± 0.5	< 0.001
	Größe (cm)	169.0 ± 1.1	172.3 ± 0.3	0.002
	EuroSCORE	8.6 ± 0.4	5.8 ± 0.1	< 0.001
Begleiterkrankungen	Vorhofflimmern (%)	20 (26)	115 (14)	0.009
	Koronare Herzerkrankung (%)	48 (62)	325 (41)	< 0.001
	Pulmonale Hypertonie (%)	31 (40)	174 (22)	< 0.001
	COPD (%)	11 (14)	53 (7)	0.02
	Niereninsuffizienz (%)	15 (19)	48 (6)	< 0.001
	Schlaganfall (%)	7 (9)	28 (4)	0.02
Medikation	Diuretika (%)	58 (74)	346 (44)	< 0.001
	Phenprocoumon (%)	13 (17)	68 (9)	0.02
	Statine (%)	34 (44)	232 (30)	0.01
Intraoperativ	Koronare Bypassoperationen (%)	42 (54)	285 (36)	0.002
	Operationszeit (min)	215.6 ± 8.4	166.7 ± 1.9	< 0.001
	HLM-Zeit (min)	114.0 ± 6.4	82.8 ± 1.2	< 0.001
	Aortenklemmzeit (min)	71.6 ± 4.3	54.4 ± 0.8	< 0.001
Postoperativ	IABP-Unterstützung (%)	13 (17)	1 (0.1)	< 0.001
	Sinusrhythmus (%)	14 (18)	365 (46)	< 0.001
	Blutverlust (ml)	1116.1 ± 96.7	622.2 ± 17.5	< 0.001
	Rethorakotomie bei Blutung (%)	18 (23)	13 (2)	< 0.001
	Blutkonserven (n)	3.1 ± 0.2	1.7 ± 0.1	< 0.001
	Therapie mit Levosimendan (%)	7 (9)	4 (0.5)	< 0.001
	Therapie mit Norepinephrin in µg/kg/min	0.26 ± 0.03	0.06 ± 0.01	< 0.001
	Serum-Laktat > 10mmol/l	11 (14)	2 (0.3)	< 0.001
	Serum-Laktat > 5mmol/l	28 (36)	29 (4)	< 0.001
	Base Excess < -5	39 (50)	124 (16)	< 0.001
	pH < 7.2	2 (3)	6 (0.8)	< 0.001
	Diurese in den ersten 24h (ml)	2151 ± 163	2698 ± 59	0.002
	Diurese in den ersten 24h (ml/kg/h)	1.13 ± 0.08	1.41 ± 0.03	0.002

Daten sind als mean ± Standardfehler angegeben. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, HLM = Herz-Lungen-Maschine, IABP = Intraaortale Ballonpumpe

**Tabelle 5: Statistisch relevante Therapieergebnisse**

Therapieergebnis	NOMI (n=78)	Non-NOMI (n=787)	p-Wert
Invasive Beatmungszeit (h)	166.5 ± 23.3	22.1 ± 2.0	< 0.001
Kontinuierliche Nierenersatztherapie (%)	42 (53.4)	17 (2.2)	< 0.001
LOS ITS in Tagen (d)	9.3 ± 1.1	1.8 ± 0.1	< 0.001
LOS IMC / Wachstation in Tagen (d)	6.1 ± 0.7	2.2 ± 0.1	< 0.001
LOS Krankenhaus in Tagen (d)	20.2 ± 1.5	11.8 ± 0.2	< 0.001
30-Tages Mortalität (%)	17 (22.2)	10 (1.2)	< 0.001

Daten sind als mean ± Standardfehler angegeben. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

LOS = Length of stay (Verweildauer), ITS = Intensivstation, IMC = Intermediate Care

**Tabelle 6: Odds-Ratios für perioperative Risikofaktoren**

	Risikofaktor	Odds-Ratio	95% CI	p-Wert
Demographie	Alter > 70 Jahre	2.82	1.74 – 4.60	< 0.001
	Größe > 170cm	0.51	0.32 – 0.82	< 0.05
	EuroSCORE > 7	2.33	1.65 – 4.01	< 0.001
Begleiterkrankungen	Vorhofflimmern	2.17	1.27 – 3.73	< 0.001
	Koronare Herzkrankung	2.03	1.31 – 3.32	< 0.05
	Pulmonale Hypertonie	2.48	1.53 – 4.01	< 0.001
	COPD	2.46	1.22 – 4.95	< 0.001
	Niereninsuffizienz	3.95	2.12 – 7.37	< 0.001
	Schlaganfall	2.60	1.10 – 6.16	< 0.001
Medikation	Diuretika	3.79	2.24 – 6.43	< 0.001
	Phenprocoumon	2.12	1.11 – 4.03	< 0.05
	Statine	1.85	1.15 – 2.97	< 0.05
Intraoperativ	Koronare Bypassoperationen	2.01	1.29 – 3.28	< 0.05
	Operationszeit > 240min	5.62	3.26 – 9.69	< 0.001
	Operationszeit > 180min	3.28	2.02 – 5.31	< 0.001
	HLM-Zeit > 100min	3.83	2.38 – 6.17	< 0.001
	Aortenklammzeit > 60min	2.19	1.37 – 3.49	< 0.05
Postoperativ	IABP-Unterstützung	153.00	19.70 – 1188.08	< 0.001
	Vorhofflimmern	3.53	2.00 – 6.22	< 0.001
	Blutverlust > 1000ml	7.22	4.29 – 12.14	< 0.001
	Rethorakotomie bei Blutung	24.22	11.64 – 59.42	< 0.001
	Blutkonserven > 2	20.05	11.39 – 35.27	< 0.001
	Blutkonserven > 1	12.77	7.66 – 21.27	< 0.001
	Therapie mit Levosimendan	18.78	5.37 – 65.71	< 0.001
	Therapie mit Norepinephrin > 0.2µg/kg/min	17.47	9.01 – 33.88	< 0.001
	Therapie mit Norepinephrin > 0.1µg/kg/min	12.14	7.18 – 20.52	< 0.001
	Serum-Laktat > 10mmol/l	139.09	17.81 – 1086.33	< 0.001
	Serum-Laktat > 5mmol/l	15.60	8.61 – 28.26	< 0.001
	Base Excess < -5	5.50	3.39 – 8.93	< 0.001
	pH < 7.2	3.33	0.66 – 16.80	< 0.001
	Oligurie / Anurie in den ersten 24h	2.17	1.22 – 3.65	< 0.001

Die Daten sind als Odds-Ratio für jede kategorisierte oder dichotomisierte Variable mit 95% Konfidenz-Intervall angegeben.

p-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

CI = Confidence Interval, COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, HLM = Herz-Lungen-Maschine, IABP = Intraaortale Ballonpumpe

**Tabelle 7: Prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren mit der höchsten Korrelation bezüglich der Entwicklung einer NOMI (Odds-Ratio > 2.0)**

	Risikofaktor	Odds-Ratio	95% CI	p-Wert
Präoperativ	Niereninsuffizienz	4.21	2.21 – 8.00	< 0.001
	Therapie mit Diuretika	3.64	2.09 – 6.35	< 0.001
	Schlaganfall	3.01	1.27 – 7.17	< 0.001
	COPD	2.87	1.42 – 5.83	< 0.001
	Pulmonale Hypertonie	2.39	1.44 – 3.99	< 0.001
	Arterielle Hypertonie	2.38	0.85 – 6.68	< 0.001
	Vorhofflimmern	2.23	1.27 – 3.92	< 0.001
	Dialyse	2.07	0.45 – 9.55	< 0.001
Intra-operativ	Operationszeit > 240min	4.93	2.78 – 8.76	< 0.001
	Operationszeit > 180min	3.12	1.88 – 5.19	< 0.001
Postoperativ	IABP-Unterstützung	81.37	17.78 – 372.38	< 0.001
	Serum-Laktat > 10mmol/l	43.62	11.69 – 162.80	< 0.001
	Therapie mit Levosimendan	21.76	6.20 – 76.37	< 0.001
	Therapie mit Norepinephrin > 0.2µg/kg/min	18.88	9.67 – 36.85	< 0.001
	Rethorakotomie bei Blutung	13.01	6.38 – 26.51	< 0.001
	Serum-Laktat > 5mmol/l	11.99	6.54 – 21.98	< 0.001
	Therapie mit Norepinephrin > 0.1µg/kg/min	9.17	5.32 – 15.79	< 0.001
	Verlust des Sinusrhythmus	3.53	1.93 – 6.46	< 0.001

Angabe aller kategorisierten und dichotomen Variablen mit dem 95% Konfidenzintervall.

p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

CI = Confidence Interval, COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, HLM = Herz-Lungen-Maschine, IABP = Intraaortale Ballonpumpe

**Tabelle 8: Zusammenfassung der schrittweisen Diskriminanzanalyse**

Risikofaktor	Standardized coefficient loadings
Postoperative IABP-Therapie	0.451
Rethorakotomie aufgrund einer Blutung	0.348
Postoperative Transfusion von mehr als einer Blutkonserve	0.456
Postoperativer Serum-Laktatspiegel > 5mmol/l	0.351
Postoperative Therapie mit Levosimendan	0.117
Postoperative Therapie mit Norepinephrin > 0.1µg/kg/min	0.221
Postoperativer Verlust des Sinusrhythmus	0.179
Canonical correlation	0.638
Eigenvalue ( $\lambda$ )	0.687
Wilks' lambda ( $\Lambda$ )	0.593
$\chi^2$	449.41 (df = 7; p < 0.001)

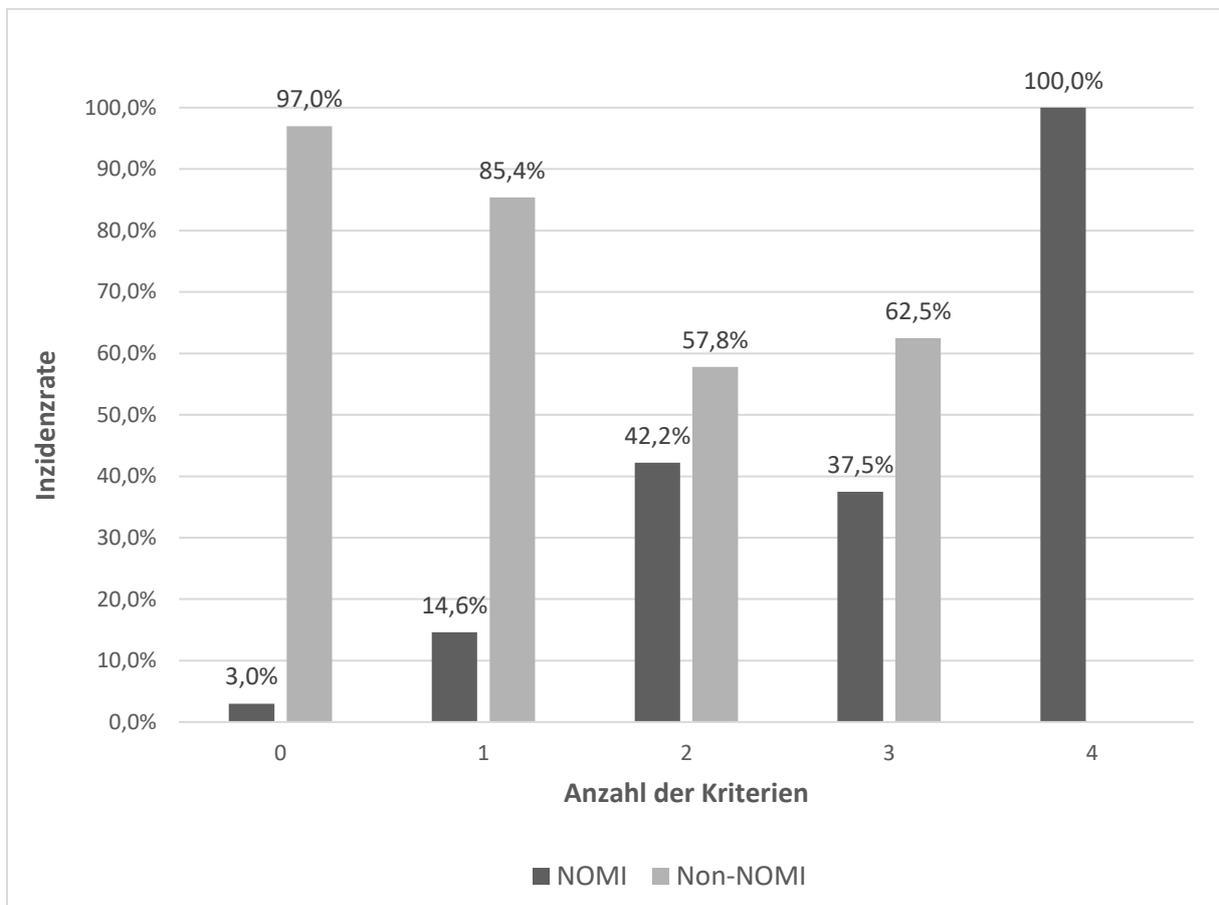
IABP = Intraaortale Ballonpumpe,  $\chi^2$  = Chi-Quadrat, df = degrees of freedom

**Tabelle 9:** Kreuztabelle zum Vergleich der linearen Diskriminanzanalyse mit der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer NOMI

Klinische Diagnose	Vorhergesagte Diagnose			
	Lineare Diskriminanzanalyse		Logistische Regressionsanalyse	
	Non-NOMI	NOMI	Non-NOMI	NOMI
Non-NOMI	<b>738</b> (93.8)	49 (6.2)	<b>778</b> (98.9)	9 (1.1)
NOMI	18 (23.1)	<b>60</b> (76.9)	44 (56.4)	<b>34</b> (43.6)

Angaben in n = Patienten und prozentualer Anteil (in Klammern)

**Abbildung 1: Kombination verschiedener Risikofaktoren im Verhältnis zur Inzidenzrate der NOMI**



Inkludierte Kriterien/Risikofaktoren:  
präoperative Niereninsuffizienz, Operationszeit > 240min, postoperative Serum-Laktatwerte > 5mmol/l,  
postoperative Norepinephrin-Dosierung > 0,1µg/kgKG/min

**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Darmzottendurchblutung

