

Aus der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers

**Erhöhte Procalcitoninwerte nach kardiochirurgischen Eingriffen:  
Ein Hinweis für nicht-okklusive mesenteriale Ischämie.**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von: Simone Barbara Schuster

geb. am: 15.12.1979 in Saarbrücken

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung .....	1
1.2 Summary .....	2
<b>2 Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1 Hintergrund .....	3
2.2 Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI): Definition und Begriffserklärung .....	4
2.3 Inzidenz und Letalität der NOMI .....	5
2.4 Pathophysiologie der Darmischämie.....	5
2.5 Intestinale Barrierefunktion und bakterielle Translokation.....	7
2.6 Laborparameter .....	9
2.7 Procalcitonin (PCT).....	10
2.8 Normwerte und Ursachen für PCT-Erhöhungen .....	11
2.9 Indikationen und Referenzwerte für die PCT-Bestimmung .....	12
2.10 Procalcitonin im allgemeinen postoperativen Verlauf.....	14
2.11 Procalcitonin in der Herz- und Thoraxchirurgie .....	15
2.12 Procalcitonin und mesenteriale Ischämie.....	16
2.13 Fragestellung .....	16
<b>3 Material und Methodik</b> .....	<b>17</b>
3.1 Allgemeiner Studienaufbau .....	17
3.2 Patientenpopulation .....	17
3.3 Datenerhebung .....	18
3.4 Blutentnahmen und Verarbeitung .....	19
3.5 Laboranalytische Bestimmung der Procalcitoninkonzentration .....	19
3.6 Klinischer Verdacht auf nicht-okklusive mesenteriale Ischämie .....	20
3.7 Radiographische Analyse mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) .....	20
3.8 Therapie.....	21
3.9 Statistische Analyse.....	21
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
4.1 Patientenpopulation und NOMI .....	23
4.2 C-reaktives Protein und Leukozyten .....	24

4.3	Präoperative und postoperative PCT-Spiegel.....	25
4.4	Postoperative PCT-Spiegel und NOMI .....	26
4.5	Postoperative PCT-Spiegel bei Patienten mit bekannten perioperativen Risikofaktoren für NOMI.....	27
4.6	Mortalität und PCT-Spiegel.....	28
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>30</b>
5.1	Zusammenfassung .....	30
5.2	Die arterielle Versorgung des Magen-Darm-Traktes.....	31
5.3	Die venöse Entsorgung des Magen-Darm-Traktes .....	32
5.4	Mikroskopischer Aufbau des Magen-Darm-Traktes.....	33
5.5	Allgemeine Physiologie der Darmperfusion .....	34
5.6	Klinischer Verlauf der NOMI .....	35
5.7	Diagnostik der NOMI.....	36
5.8	Bildgebung.....	36
5.9	Therapie der NOMI .....	38
5.10	Risikofaktoren und die Rolle des herzchirurgischen Eingriffes bei Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie .....	39
5.11	Procalcitonin: Peptidstruktur und Biosynthese.....	40
5.12	Induktionskinetik und Halbwertszeit von Procalcitonin.....	41
5.13	Induktionsstimuli der Procalcitoninsynthese.....	42
5.14	Syntheseorte von Procalcitonin.....	43
5.15	Stabilität von Procalcitonin in Blutproben und Entnahmebedingungen .....	45
5.16	Interpretation unserer Ergebnisse.....	45
5.17	Klinische Relevanz der PCT-Bestimmung während der Studie .....	47
5.18	Inzidenz der NOMI .....	47
5.19	Konsequenzen für den klinischen Alltag .....	47
5.20	Limitationen der Studie .....	48
5.21	Schlussfolgerung .....	49
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AMI	Akute mesenteriale Ischämie
AMS	Arteria mesenterica superior
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DNA	Desoxyribonucleic Acid
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
HLM	Herzlungenmaschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin
IMC	Intermediate Care
KI	Konfidenzintervall
LPS	Lipopolysaccharide
MOV	Multiorganversagen
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	Magnetresonanztomographie
NOMI	Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCT	Procalcitonin
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
V.	Vena
Vv.	Venae

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: (A) Postoperative Procalcitonin-Spiegel von NOMI-Patienten im Vergleich zu Nicht-NOMI-Patienten (B) ROC-Kurven-Analyse für die prognostische Genauigkeit von Procalcitonin (s.a. 130).....	26
Abbildung 2: PCT-Werte der Gesamtpopulation in Bezug auf die Mortalität .....	28
Abbildung 3: PCT-Werte der Nicht-NOMI-Patienten in Bezug auf die Mortalität .....	29
Abbildung 4: PCT-Werte der NOMI-Patienten in Bezug auf die Mortalität.....	29

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Hinweise zur Interpretation von PCT-Werten (nach 169).....	13
Tabelle 2:	Parameter im Vergleich von NOMI- und Nicht-NOMI-Patienten .....	24
Tabelle 3:	Prä- und postoperative Entzündungsparameter von NOMI-Patienten im Vergleich zu Nicht-NOMI-Patienten (s.a. 130) .....	25
Tabelle 4:	Odds Ratios für postoperatives PCT bei NOMI-Patienten. Logistische Regressionsanalyse nach postoperativem PCT-Spiegel (s.a. 130).....	27
Tabelle 5:	Erhobene patientenbezogene Daten und Parameter.....	71
Tabelle 6:	Scoringsystem für die Analyse des Schweregrads der NOMI (nach 175) .....	73

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Nach einer Herzoperation, häufig nach Eingriffen unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine, kann eine nicht-okklusive mesenteriale Ischämie auftreten. Einige Hinweise deuten darauf hin, dass die Procalcitoninspiegel bei Patienten mit mesenterialer Ischämie erhöht sind. Jedoch wurde ein Zusammenhang zwischen Procalcitonin und nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie noch nicht untersucht. Die aktuelle Studie untersucht, ob bei Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen erhöhte Procalcitoninspiegel gefunden werden. Zusätzlich wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen erhöhten Procalcitoninspiegeln bei Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie und Sterblichkeit besteht.

**Methoden:** In einer Beobachtungskohortenstudie an 865 Patienten, die sich einer elektiven Herzoperation unterzogen, entwickelten 78 Patienten eine nicht-okklusive mesenteriale Ischämie. Präoperative und postoperative Procalcitoninspiegel wurden mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, bestimmt. Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle wurden durch logistische Regressionsanalysen berechnet, um die Genauigkeit von Procalcitonin bei der Identifizierung von Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie vorherzusagen. Zusätzliche Modelle wurden unter Berücksichtigung von potenziellen Störfaktoren berechnet. Balkendiagramme mit 95%-Konfidenzintervallen wurden angefertigt, um den Zusammenhang zwischen erhöhten Procalcitoninspiegeln und Mortalität bei nicht-okklusiver mesenteriale Ischämie zu untersuchen.

**Ergebnisse:** Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie hatten höhere postoperative Procalcitoninspiegel als die Kontrollgruppe ( $20,8 \pm 3,2$  ng/ml gegenüber  $2,3 \pm 1,1$  ng/ml;  $p < 0,001$ ). Die Wahrscheinlichkeit eine nicht-okklusive mesenteriale Ischämie zu entwickeln, stieg mit jedem Nanogramm pro Milliliter des postoperativen Procalcitoninwertes (Odds Ratio: 2,61; 95%-Konfidenzintervall: 2,05 bis 3,32). Grenzwertoptimierungskurven zeigten erhöhte Procalcitoninspiegel, um das Auftreten von nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie genau vorherzusagen (optimaler Grenzwert: 6,6 ng/ml; Fläche unter der Kurve: 0,94; Sensitivität 71 %, Spezifität 94 %). Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Mortalität bei Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie und erhöhten Procalcitoninspiegeln finden ( $p = 0,07$ ). Dies kann jedoch der kleinen Patientengruppe geschuldet sein.

**Schlussfolgerung:** Die postoperative Messung von Procalcitonin scheint nützlich zu sein, um die klinische und nicht-invasive Identifizierung von Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen zu verbessern.



## 1.2 Summary

**Background:** Non-occlusive mesenteric ischemia may happen after cardiac surgery, often after procedures involving the heart-lung machine. There is evidence that procalcitonin levels are higher in patients suffering from mesenteric ischemia. However, a connection between non-occlusive mesenteric ischemia and Procalcitonin has not been investigated to date. This study explores whether increased levels of Procalcitonin are found in patients with non-occlusive mesenteric ischemia after cardiac surgery. In addition, we investigated if there is an association between elevated Procalcitonin levels in patients with non-occlusive mesenteric ischemia and mortality.

**Methods:** 865 patients undergoing elective heart surgery were included in an observational cohort study. Of these, 78 patients developed non-occlusive mesenteric ischemia. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine preoperative and postoperative procalcitonin levels. To predict the accuracy of Procalcitonin in identifying patients with non-occlusive mesenteric ischemia, odds ratios and 95% confidence intervals were calculated by logistic regression analysis. Further models were calculated taking into account potential confounders. Bar charts with 95 % confidence intervals were made to investigate a relationship between increased Procalcitonin levels and mortality caused by non-occlusive mesenteric ischemia.

**Results:** Compared to the control group, patients with non-occlusive mesenteric ischemia had higher postoperative Procalcitonin levels ( $20.8 \pm 3.2$  ng/ml vs.  $2.3 \pm 1.1$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). With each nanogram per milliliter increase in postoperative Procalcitonin level, the likelihood of developing non-occlusive mesenteric ischemia increased (odds ratio: 2.61, 95 % confidence interval of 2.05 to 3.32). In analyses with receiver operating characteristics, it was confirmed that Procalcitonin accurately predicts the occurrence of non-occlusive mesenteric ischemia (optimal cutoff value: 6.6 ng/ml; area under curve: 0.94; sensitivity 71 %, specificity 94 %). We could not show any correlation between mortality in non-occlusive mesenteric ischemia patients and elevated Procalcitonin levels ( $p = 0.07$ ). However, this may be due to the small patient group.

**Conclusions:** To non-invasively identify patients with non-occlusive mesenteric ischemia after cardiac surgery, postoperative measurement of Procalcitonin seems to be a useful tool.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Hintergrund**

Die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) oder non-okklusive mesenteriale Ischämie ist eine seltene aber gefürchtete gastrointestinale Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Ihre Mortalitätsrate liegt bei über 80 % (128, 262). Infolge der NOMI kommt es zu einer beeinträchtigten Darmperfusion mit konsekutiver Verringerung oder Fehlverteilung des splanchnischen Blutflusses (132, 175). Die daraus resultierende intestinale Ischämie beeinträchtigt die Schleimhautintegrität, was zu einer intestinalen bakteriellen Translokation und Bakteriämie mit potenzieller progressiver Entwicklung eines Multiorganversagens führen kann (132). Trotz des Wissens über einige perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von NOMI wie der Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Katecholamingabe und Arrhythmien (93) wurde bis dato kein spezifischer Parameter für die frühzeitige Erkennung einer NOMI gefunden. Klinische Symptome wie Oligurie, Anurie, ein stark geblähtes und aufgetriebenes Abdomen, grenzwertig bis erhöhte Serumlaktatwerte oder metabolische Azidose können nur als Warnzeichen fungieren und sind keine spezifischen und zuverlässigen Symptome (93, 175). Aktuell gilt die mesenteriale Angiographie als Goldstandard für eine zuverlässige Diagnose und Klassifizierung der NOMI (175). Eine nicht-invasive Methode zur frühzeitigen Erkennung einer NOMI könnte erheblich dazu beitragen, die Morbidität und Mortalität der NOMI zu verringern.

Procalcitonin (PCT), das Prohormon des Calcitonins, ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, welches unter physiologischer Stoffwechsellage durch die parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse sezerniert wird (156).

Studien zeigten, dass Procalcitonin ein früher Prognosemarker für die Mortalität bei Patienten mit akuter mesenterialer Ischämie infolge arterieller oder venöser Embolien ist (172). Neben seiner prognostischen Aussagekraft kann Procalcitonin bei der Detektion von Patienten helfen, die an einer mesenterialen Ischämie infolge eines okklusiven Verschlusses erkrankt sind (154). Darüber hinaus wurde beschrieben, dass erhöhte postoperative PCT-Werte mit Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert sind (54, 69).

Allerdings wurde bis dato ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten PCT-Werten und dem postoperativen Auftreten von NOMI nach herzchirurgischen Eingriffen nicht untersucht.

Dies nahmen wir zum Anlass, um die Nützlichkeit von PCT als Biomarker zur Detektion von Patienten, die nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen eine NOMI entwickeln, zu evaluieren und die prädiktive Kraft einer singulären PCT-Messung zur Identifizierung von NOMI-Patienten zu analysieren.

## **2.2 Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI): Definition und Begriffserklärung**

Die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) gehört in die Gruppe der akuten mesenterialen Ischämien und stellt einen vaskulären Notfall dar (129).

Unter einer Ischämie wird allgemein die Minderversorgung eines Gewebes mit Blut verstanden. Je nach Ausmaß der Minderversorgung unterscheidet man eine relative Ischämie und eine absolute Ischämie. Relative Ischämien sind durch einen unzureichenden arteriellen Blutfluss gekennzeichnet (Minderdurchblutung). Bei einer absoluten Ischämie ist die Blutversorgung komplett aufgehoben. Ursächlich sind thrombotische, thrombembolische, embolische, arteriosklerotische sowie ausgeprägte vasokonstriktorische Ereignisse.

Nach den Leitlinien der American Gastroenterological Association (AGA) werden Mesenterialischämien in akut arterielle, chronische und in Mesenterialvenenthrombosen unterteilt (13). Innerhalb der akut arteriellen Mesenterialischämien wird zwischen einer arteriell okklusiven und einer arteriell nicht-okklusiven Form unterschieden.

Für die NOMI existiert bis zum heutigen Zeitpunkt keine einheitliche und exakte Definition in der Literatur.

Allen Ausführungen der Autoren ist gemein, dass es sich bei der NOMI um eine Darmischämie infolge einer durch Vasokonstriktion hervorgerufenen Minderperfusion handelt (3, 53, 75, 118, 132, 147). Einheitlich ist zudem auch die Beschreibung der verminderten Darstellbarkeit der Gefäßarkaden in der mesenterialen Angiographie ohne Vorhandensein einer vaskulären Obstruktion durch einen Embolus oder Thrombus (3, 53, 118, 119, 132, 138, 147).

Ende beschrieb erstmalig 1958 die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie als akute Mesenterialischämie, die nicht durch eine Okklusion der mesenterialen Gefäße gekennzeichnet ist (75).

Erste angiographische Beschreibungen und Klassifizierungen der NOMI erfolgten 1984 durch Clark et al. (53) und 1992 durch Kaleya et al. (118).

Lock und Scholmerich definierten 1995 die NOMI als eine intestinale Ischämie, die nicht auf arteriosklerotische Veränderungen, eine arterielle oder venöse Thrombose sowie arterielle Embolie oder entzündliche Erkrankung der Gefäße in Form einer Vaskulitis zurückführbar ist (147). Acosta et al. schlossen sich 2006 dieser Definition an (3).

Klotz et al. beschrieben 2001 die NOMI als ein Vasospasmus im Splanchnikusgebiet ohne Okklusion der großen mesenterialen Gefäße (132).

Zusammenfassend ist die NOMI eine akute arterielle Darmischämie (13) ohne nachweisbaren Verschluss (132, 147). Sie wird durch einen Vasospasmus der mesenterialen Gefäße verursacht (132) und betrifft überwiegend den distalen Dünndarm mit Übergang zum Dickdarm (112). Durch die beeinträchtigte Darmperfusion führt die NOMI zu einer extremen Reduktion und Fehlverteilung des viszeralen Blutflusses (132, 175), wodurch es zu einer Beeinträchtigung der intestinalen Barrierefunktion und konsekutiver bakterieller Translokation kommt. Der resultierenden systemischen Entzündungsreaktion und Bakteriämie wird eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Unterhaltung des Multiorganversagens zugesprochen (42, 63, 64, 132, 177).

### **2.3 Inzidenz und Letalität der NOMI**

Die NOMI wird klinisch in die Gruppe der akuten mesenterialen Ischämien (AMI) eingeordnet (13).

Die Inzidenz der AMI beträgt 1 bis 2 % aller Patienten, die sich aufgrund eines akuten Abdomens stationär behandeln lassen müssen (129, 263). Innerhalb der akuten mesenterialen Ischämien wird das Auftreten von NOMI in 20 bis 30 % der Fälle angegeben (92, 252). Die Inzidenz der NOMI steigt mit höherem Lebensalter bis auf das Zwanzigfache an (3, 252).

Gastrointestinale Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen treten in 0,5 bis 4,1 % der Fälle auf (50, 83, 153, 226, 267). Akute mesenteriale Ischämien werden in 0,3 bis 67 % der gastrointestinalen Komplikationen beschrieben (58, 80, 98, 153, 253). Für das Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation wird die Inzidenz in der Literatur mit 0,1 bis 2,2 % der Fälle angegeben (10, 110, 128, 132, 145, 233).

Die Letalität der akuten mesenterialen Ischämie ist seit Jahrzehnten unverändert hoch (28). In der Literatur finden sich Mortalitätsraten von 47 bis 100 % (80, 98, 153, 239, 253). Die non-okklusive Form geht mit einer Sterblichkeit von 30 bis 100 % einher (1, 10, 28, 110, 128, 145, 233, 247, 262). Die hohe Mortalität der Darmischämie ist einerseits durch die Seltenheit und verzögerte Diagnosestellung (137), andererseits durch die unspezifische Symptomatik, gerade bei postoperativen analgosedierten Intensivpatienten, begründet (1, 72).

Zusammenfassend ist die NOMI eine seltene aber lebensbedrohliche Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine (1, 132).

### **2.4 Pathophysiologie der Darmischämie**

Um die auf Sauerstoff- und Substratmangel empfindlich reagierende Darmmukosa zu schützen, verfügt der Darm über verschiedene Autoregulationsmechanismen. So kann die Sauer-

stoffausschöpfung bei einem Blutdruckabfall unter 70 mmHg von 25 % auf bis zu 50 % gesteigert werden. Allerdings greifen diese Kompensationsmechanismen nur bis zu einem Blutdruck bis 40 mmHg, fällt der systemische Druck unter 40 mmHg, kommt es zur Ischämie (261). Somit kommt es bei einem Abfall der Darmmukosadurchblutung unter 40 % der Ruhedurchblutung zu einem hypoxischen Gewebeschaden mit intramukosaler CO<sub>2</sub>-Retention (133). Durch den Sauerstoffmangel entstehen zuerst an den Zottenspitzen nekrotische Areale, diese können sich je nach Ausmaß und Dauer der Minderperfusion bis auf die Krypten ausweiten. Zusätzlich kommt es zu einem fehlenden Abtransport von Stoffwechselendprodukten wie CO<sub>2</sub>, Kalium, Laktat, Zytokinen, Mediatoren und Wasserstoffionen (134). Während der Ischämie versuchen die Mukosazellen ihren Energiebedarf durch anaerobe Glykolyse zu decken. Durch den Verbrauch des intrazellulären Adenosintriphosphats (ATP) entsteht Laktat (117). Dieser Stoffwechselweg kann zur Deckung des Energiebedarfs allerdings nur kurz aufrechterhalten werden, da die Energiegewinnung durch diesen Stoffwechselweg niedrig ist und zur Aufrechterhaltung vermehrt Glukose abgebaut werden muss, wodurch die Reserven schnell erschöpft sind. Letztendlich kommt es durch die Störung der Nährstoffabsorption zu einem Zelluntergang (61, 152) und zu einer Anreicherung von CO<sub>2</sub> und Laktat. Die Anhäufung der sauren Stoffwechselendprodukte führt zu einer Ansäuerung des Gewebes, dies unterstützt die Schädigung der Zellen. Die Folge ist ein unkontrollierter Elektrolyteinstrom mit konsekutiver Zellschwellung (136).

Unter den ischämischen Bedingungen kommt es durch die anaerobe Glykolyse zu einer gesteigerten Umwandlung der Xanthindehydrogenase zur Xanthinoxidase, welche die Umwandlung von Hypoxanthin zu Harnsäure beschleunigt. Neben der Bildung von Harnsäure werden durch diesen Stoffwechselweg vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gebildet.

Erschwerend kommt hinzu, dass Stickstoffmonoxid (NO), das unter physiologischen Bedingungen vasodilatorisch wirkt, in hohen Konzentrationen, wie sie im Rahmen einer Ischämie auftreten, als freies Radikal agiert und die Darmwand zusätzlich schädigt (59).

All diese Faktoren begünstigen einen frühzeitigen Verlust der mukosalen Barrierefunktion mit erhöhter Permeabilität, was zu einer Translokation von Bakterien und deren Ausschwemmung in die abführenden Blut- und Lymphwege führt (81, 155).

Die Gewebeschäden werden durch die Reperfusion erheblich verstärkt, die Folge ist ein sogenannter Reperfusionsschaden. Parks und Granger beschrieben bereits 1986, dass eine vier Stunden dauernde Ischämie weniger Schäden verursacht als eine dreistündige mit folgender Reperusionsphase (207). Zum einen werden durch die wieder eintretende Durchblutung Bakterien, deren Endotoxine und Stoffwechselendprodukte ausgeschwemmt. Zum an-

deren wird die ROS- und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Bildung durch das vermehrte Sauerstoffangebot verstärkt: Das plötzliche Sauerstoffüberangebot trifft auf das während der Hypoxiephase aktivierte Enzym Xanthinoxidase, das die Umwandlung von Hypoxanthin mit Sauerstoff zu Harnsäure und Sauerstoffradikale katalysiert. Danczyk et al. bezeichneten aus diesem Grund die Xanthinoxidase als Hauptakteur des Reperfusionsschadens (59).

ROS zerstören Membranlipide und DNA, dadurch kommt es zu einer Verstärkung der Zellnekrosen.

Neben Sauerstoff strömen auch Leukozyten durch die Reperfusion in das bereits geschädigte Gewebe ein. Die Schädigung selbst als auch die freien Sauerstoffradikale aktivieren die Leukozyten. Diese setzen weitere ROS und inflammatorische Zytokine frei. Der Gewebeschaden wird dadurch potenziert.

Die während der Ischämie gebildeten Stoffwechselendprodukte und die aktivierten Leukozyten können nun durch die Ausschwemmung systemisch wirken. So kann eine Schädigung auch noch Stunden nach der eigentlichen Ischämiephase anhalten und die Reperfusion kann zu einer systemischen Reaktion und Organschädigung führen (61, 152). Dies ist letztendlich der Grund für die Entstehung eines septischen Multiorganversagens (90, 151). Die systemische Inflamationsreaktion wird durch die bakterielle Translokation mit ihrer systemischen Wirkung verstärkt und aufrechterhalten (134).

Histopathologisch lässt sich die Darmischämie in drei Phasen unterteilen (36, 256), wobei jede Phase durch die Beteiligung tiefer liegender Gewebeschichten charakterisiert ist.

In der ersten Phase ist nur die Mukosa beteiligt. Auftretende Erosionen, Ulzerationen und Nekrosen sind bei Wiederherstellung der Perfusion vollständig reversibel. In der zweiten Phase ist neben der Mukosa die Submukosa bis zur Muskularis betroffen. Nach Wiederherstellung der Durchblutung heilen die Schädigungen unter Narbenbildung aus. Die dritte Phase ist durch die Schädigung der gesamten Darmwand definiert. Die entstehende Gangrän der Darmwand muss chirurgisch saniert werden.

## **2.5 Intestinale Barrierefunktion und bakterielle Translokation**

*„[E]in kranker Darm ist die Wurzel allen Übels.“*

Hippokrates von Kos, 469–377 v. Chr.

Definiert wird die bakterielle Translokation als Übertritt von intestinalen Bakterien in das extraintestinale sterile Gewebe.

Bereits 1986 beschrieben Carrico et al., dass dem Gastrointestinaltrakt bei der Entstehung und Unterhaltung des Multiorganversagens eine Schlüsselrolle zugesprochen wird (42). Die bakterielle Translokation wurde schon damals als Hauptmechanismus diskutiert.

Mehrere Autoren publizierten mittlerweile Studien, in denen das Versagen des Darmes als Ursache einer endogenen Infektion und Sepsis sowie als Motor des Multiorganversagens durch Verstärkung der systemischen Inflammation anerkannt wird (63, 64, 177). Dabei korreliert der Schweregrad des Darmversagens mit der Mortalität eines Intensivpatienten.

Der Darm ist aufgrund der Größe seiner Oberfläche das Organ, das den größten Kontakt mit seiner Umgebung aufnimmt. Die knapp 500 m<sup>2</sup> große Oberfläche wird luminal von dem Mikrobiom bedeckt. Um eine Barriere zwischen Organismus und Umgebung zu schaffen, bildet der Darm über eine intrinsische und extrinsische Komponente die sog. intestinale Barriere aus. Der extrinsische Anteil, bestehend aus Mukus, Immunglobulin A (Ig A) und Bikarbonatpuffer, bildet eine Diffusionsbarriere. Der intrinsische Anteil stellt die eigentliche Permeabilitätsschranke dar. Er besteht aus den epithelialen Zellen, um den transzellulären Weg zu schützen, den Interzellularspalten mit ihren Tight Junctions, um den parazellulären Weg von Bakterien zu verhindern und dem intestinalen Lymphsystem (GALT, Gut-associated lymphatic tissue). Auch unter physiologischen Bedingungen mit intakter Schleimhaut können Mikroorganismen über den trans- oder parazellulären Weg mit den submukös angesiedelten Makrophagen und antigenpräsentierenden Zellen sowie dem GALT in Kontakt treten. Dies ist wichtig für die Konditionierung des Immunsystems sowie Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtes zwischen Wirt und Mikrobiom (52). Die Schädigung der intestinalen Schleimhaut führt durch den Verlust der mukosalen Barrierefunktion zu einer Erhöhung der Permeabilität und begünstigt somit die pathologische bakterielle Translokation (81, 108, 155).

Die Mikroorganismen dringen durch die pathologische Translokation überwiegend ins Lymphsystem ein. Bei einer Überschwemmung können Bakterien bzw. Bakterienbestandteile, Mediatoren und aktivierte Zellen über den Ductus thoracicus in den systemischen Kreislauf gelangen (70). Bei einem direkten Eintritt der Mikroorganismen in die Blutbahn gelangen die Bakterien zunächst über den portalen Kreislauf in die Leber, wo sie von Kupffer-Zellen eliminiert werden. Dies führt zu einer inflammatorischen Reaktion, die auf die inflammatorische Antwort des gesamten Organismus einwirkt (70). Je nach Ausmaß der Keimlast kommt es zu einer Bakteriämie (134).

Die Endotoxine der gramnegativen Bakterien aktivieren neben Kaskadenreaktionen die humoralen und zellulären Anwehrsyste me, was letztendlich zum SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) mit konsekutiver Produktion von inflammatorischen Mediatoren führt (105, 184) und die Entstehung eines Multiorganversagens (MOV) begünstigt (88).

## 2.6 Laborparameter

Aufgrund der Tatsache, dass die gängigen Laborparameter für die NOMI recht unspezifisch sind und es durch andere Erkrankungen oder den herzchirurgischen Eingriff selbst zu Verfälschungen kommen kann, ist es bis dato nicht möglich, allein durch die Laborkonstellation die Diagnose 'akute mesenteriale Ischämie' zu stellen (148).

Mehrere Biomarker wurden bereits in verschiedenen Studien auf ihre Aussagekraft untersucht:

*D-Dimere:* Das Fibrinspaltprodukt konnte zwar in vielen Studien als früher sensitiver Marker für eine akute mesenteriale Ischämie einschließlich NOMI nachgewiesen werden (2, 4, 26, 27, 141), allerdings ist seine Spezifität gering (57, 265, 266) und eignet sich daher nicht als Biomarker zum Nachweis einer AMI und NOMI (5).

*Serum-Laktat:* Laktat wird im Rahmen der anaeroben Glykolyse gebildet, welche als Energielieferant bei der intestinalen Ischämie herangezogen wird. Die Bestimmung des Laktats wird nach wie vor als diagnostischer Test bei Verdacht auf AMI verwendet (13, 151). Die Laktaterhöhung geht dabei mit einer metabolischen Azidose einher ( $\text{pH} < 7,2$  und  $\text{BE} < -7$  mmol/l) (151). Allerdings spiegelt eine Erhöhung des Laktats meist eine späte Phase der Ischämie wider (142, 189, 224). Zusätzlich schließt normwertiges Laktat eine NOMI nicht aus (80). Zusammenfassend ist die Bestimmung des Serum-Laktats als frühzeitiger Marker zum Erkennen intestinaler Ischämien ungeeignet (5).

*C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten:* Im Rahmen der bakteriellen Translokation und der daraus resultierenden Entzündungsreaktion kommt es zu einer Erhöhung des CRPs (151) und der Leukozyten, wobei eine Leukozytose als Prädiktor für Darmwandnekrosen fungieren kann (74). Allerdings sind beide Marker unspezifisch. So werden erhöhte CRP-Konzentrationen beispielsweise auch nach Operationen nachgewiesen (167). Studien über Leukozytose bei mesenterialer Ischämie brachten wenig spezifische, teils nicht signifikante Ergebnisse hervor (79, 157, 250).

*Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP):* I-FABP ist in den Enterozyten der Villusspitzen lokalisiert und wird bei Schleimhautschäden schnell in den Blutkreislauf freigesetzt. Unter physiologischen Bedingungen ist es in sehr geringen Mengen im peripheren Blut nachweisbar, steigt aber bei Enterozytennekrose und konsekutiver Entzündung rasch an (212). Es wird über den Urin ausgeschieden und ist somit sowohl im Serum als auch im Urin nachweisbar (65). Verschiedene Studien und Metaanalysen zeigten einen signifikanten Anstieg der I-FABP-Konzentration sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer akuten mesenterialen Ischämie (107, 121, 144, 191, 249, 250). Allerdings ist die Aussagekraft dieses Markers limitiert, da es aktuell noch keine Studien gibt, die das Ausmaß der Schädigung im Vergleich zu den I-FABP-Konzentrationen in Serum und Urin nachweisen.



Zusätzlich ist die Bestimmung des I-FABP keine Routineuntersuchung und wird im klinischen Alltag nur selten durchgeführt.

*Smooth muscle protein 22 (SM22, Transgelin)*: SM22 ist ein Protein von 22 kDa, das aufgrund seiner reichlichen Expression in der glatten Darmmuskulatur ein potenzieller Biomarker für transmurale Schäden sein könnte. Schellekens et al. publizierten 2018 eine Studie (234), in der sie die Ergebnisse der SM22-Konzentrationen von Ratten und Menschen mit Darmischämie darstellten. Es fanden sich signifikant höhere SM22-Plasmakonzentrationen bei transmuraler intestinaler Ischämie im Vergleich zu ischämischen Schleimhautverletzungen und Patienten mit anderen akuten abdominalen Erkrankungen sowie zur gesunden Kontrollgruppe. Somit könnte SM22 ein nützlicher Marker für die Erkennung von transmuralen Darmschäden sein. Es bedarf aber weiterer Studien, um die Aussagekraft der SM22-Plasmaspiegel zu verifizieren.

*Endothelin-1 (ET-1)*: Endothelin-1 ist ein Peptid, das von Endothelzellen gebildet wird und stärkste vasokonstriktorische Eigenschaften aufweist (264). Groesdonk et al. publizierten 2015 eine Studie, in der die Erhöhung von Serum-ET-1-Spiegel bei Patienten mit NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht wurde (94). Es wurden prä- und postoperative ET-1-Konzentrationen ermittelt mit dem Ergebnis, dass Patienten, die eine NOMI entwickelten, signifikant höhere prä- und postoperative Werte aufwiesen. Somit könnte die Bestimmung der ET-1-Konzentration ein wertvoller Marker werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für die postoperative Entwicklung einer NOMI zu detektieren.

Zusammenfassend existiert bis dato kein Biomarker, der zuverlässig eine mesenteriale Ischämie diagnostiziert bzw. ausschließt (129). Gerade in Bezug auf NOMI wäre ein früher diagnostischer Marker nötig, um den oft letalen Verlauf der späten Stadien zu reduzieren (246). Eine von Memet et al. 2019 veröffentlichte Studie weist auf die Kombination mehrerer serologischer Biomarker anstatt auf einen singulären hin (171), dies hat sich allerdings im klinischen Alltag bis jetzt nicht etabliert.

## **2.7 Procalcitonin (PCT)**

Der Entzündungsparameter Procalcitonin findet seit Mitte der neunziger Jahre immer mehr Beachtung. In der Klinik hat er sich bereits als zuverlässiger Sepsisparameter erwiesen (170, 222).

Es bedarf allerdings noch weiterer biochemischer Forschung und klinischer Studien, um seine genaue Funktion in Bezug auf entzündliche Prozesse vollständig zu klären.

## 2.8 Normwerte und Ursachen für PCT-Erhöhungen

Der Normbereich von Procalcitonin (PCT) im Serum oder Plasma gemessen liegt beim Gesunden unter 0,05 ng/ml (95%-Konfidenzintervall) (183). Ausgenommen sind hier Neugeborene, die bis zum zweiten Lebenstag eine physiologische PCT-Erhöhung über 2 ng/ml aufweisen (231).

PCT wird bei bakteriellen Infektionen mit systemischen Entzündungsreaktionen gewisser Schweregrade induziert (164) und ist mittlerweile ein international anerkannter Marker für die Diagnose der Sepsis (170, 222). Die Höhe der PCT-Konzentration spiegelt die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Infektion bzw. Sepsis wieder (270). Übersteigt die PCT-Konzentration einen Schwellenwert von 0,5 ng/ml, sollte immer, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden, an eine Sepsis oder systemische Entzündungsreaktion gedacht werden (169).

Bei viralen Infektionen sind die PCT-Werte nur geringfügig erhöht. Das zeigten Studien zu bakteriellen und viralen Meningitiden (41, 84, 215, 242), respiratorischen Infektionen (214, 221, 251) und viralen systemischen Infektionen wie HIV und SARS (51, 87). Auch gehen Autoimmunerkrankungen nur selten mit einer PCT-Erhöhung einher (71). Ausnahmen bilden in dieser Gruppe von Erkrankungen der Morbus Wegener, das Goodpasture-Syndrom, das Kawasaki-Syndrom und der Morbus Still (71, 181, 182, 205, 240, 241), wobei die genaue Ursache der PCT-Erhöhung bei diesen Erkrankungen unklar ist.

Mehrere Studien zeigten, dass es bei Malaria zu hohen Anstiegen der PCT-Konzentrationen kommen kann (12, 106). Auch wurden erhöhte Konzentrationen von Procalcitonin bei fungalen Infektionen, die systemisches Ausmaß annahmen, gefunden (68, 86).

Weitere abakterielle Ursachen für PCT-Erhöhungen sind der Hitzschlag, das Inhalations-trauma und Verbrennungen (62, 100, 187, 232, 254).

Im Rahmen von Tumorerkrankungen kommt es nur selten zu einer Induktion von PCT. Ausnahmen bilden hier Endstadien schwerer Tumorerkrankungen (158) und das medulläre Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom). Beim C-Zell-Karzinom kommt es regelmäßig zu einer PCT-Erhöhung; hier kann PCT als Tumormarker fungieren (9, 25, 29, 111).

Im Rahmen einer Pankreatitis kann Procalcitonin Informationen zum Schweregrad und zu Komplikationen wie bakteriellen Infektionen liefern (216).

Zu erwähnen ist noch, dass es beim Multiorganversagen ohne bakteriellen Fokus und beim kardiogenen Schock zu einer Induktion von PCT kommen kann (17, 38, 66, 85). Die Ursache der PCT-Erhöhungen ist bei diesen Ereignissen nicht eindeutig geklärt. Anzunehmen ist,

dass es durch die bakterielle Translokation und Endotoxinämie infolge der Perfusionsstörung und Katecholaminpflichtigkeit zu einer PCT-Erhöhung kommt (38, 66, 76, 95).

Mehrere Autoren beschäftigten sich in jüngerer Zeit mit der Frage, ob die Bestimmung von Procalcitonin zur Diagnose einer Bakteriämie eingesetzt werden kann. Folglich könnte auf das zeitintensive Anzüchten von Bakterienkulturen verzichtet werden. Hoeboer et al. untersuchten 2015 in einer Metaanalyse in einer großen heterogenen Patientengruppe die Aussagekraft von PCT mit dem Ergebnis, dass PCT eine „angemessene diagnostische Genauigkeit“ hat, um eine Bakteriämie bei erwachsenen Patienten zu diagnostizieren (104). Van Nieuwkoop et al. zeigten 2010 anhand einer Studie bei uroseptischen Patienten, dass PCT eine Bakteriämie und die Bakterienlast im Blut anzeigen kann (255).

## **2.9 Indikationen und Referenzwerte für die PCT-Bestimmung**

Assicot et al. beschrieben bereits vor knapp drei Dekaden Procalcitonin als Biomarker für Sepsis und Infektionen (18). Mittlerweile hat die Bestimmung von PCT einen wesentlichen Platz in der Diagnostik, Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung septischer Krankheitsbilder und schweren Entzündungen und gibt die Richtung zur Therapieentscheidung vor (40, 219, 237, 270).

Hauptindikationen zur Bestimmung von Procalcitonin sind (169):

- Diagnose der Sepsis, der schweren Sepsis, des septischen Schocks
- Differentialdiagnose bakterieller Infektionen
- Beurteilung des Schweregrads der bakteriellen Infektion und systemischen Entzündungsreaktion und deren Verlaufskontrolle
- Verlaufsparemeter bei Patienten mit Sepsis und MOV sowie Prognosevorhersage (238)
- Monitoring einer Antibiotikabehandlung
- Risikoüberwachung nach Operation und Transplantation

Im Rahmen einer antibiotischen Therapie gibt PCT anhand der systemischen Entzündungsreaktion ein zuverlässiges Monitoring für die Effektivität der Therapie (48, 194).

Auf der Intensivstation kann die tägliche Messung von PCT wertvolle Hinweise im Rahmen von Verlaufskontrollen, Überwachung von Risikopatienten z. B. im postoperativen Verlauf, in der Transplantationschirurgie und beim Erkennen von infektiologisch-inflammatorischen Komplikationen liefern (169). Steigen die PCT-Werte, muss immer an eine Infektion gedacht werden, rückläufige Werte können als Anhalt für eine erfolgreiche Therapie oder Beendigung einer schweren Infektion interpretiert werden (115, 201).

PCT kann außerdem als prognostischer Marker für Mortalität und Komplikationen fungieren (131).

Allgemein korreliert das Ausmaß der systemischen Infektion mit der Höhe der PCT-Werte (77). Allerdings ist die Unterscheidung von SIRS und Sepsis (15) durch PCT nicht in allen Fällen möglich (164). Eine Untersuchung von Al-Nawas et al. zeigte jedoch 10-fach höhere PCT-Werte bei Patienten mit Sepsis und 50-fach höhere Werte bei schwerer Sepsis und septischem Schock im Vergleich zu Patienten mit SIRS (11). Castelli et al. publizierten 2004 eine Abhandlung mit u. a. der Schlussfolgerung, dass PCT bei SIRS und Sepsis niedrig, bei schwerer Sepsis, septischem Schock und höheren Kategorien des SOFA-Scores hoch ist (44). Meisner zeigte 1999 die gute Korrelation der PCT-Konzentration mit dem SOFA-Score (162). Die hohe Spezifität von PCT für die Diagnose einer schweren Sepsis und des septischen Schocks wurden durch Untersuchungen von Hergert et al. (102) und Oberhoffer et al. (196) bestätigt. Andere Autoren erkennen PCT-Werte von 5 bis 10 ng/ml als wichtigen Grenzwert für die Diagnose einer schweren Sepsis (84, 99, 102, 247) an. Werte über 10 ng/ml werden als deutlicher Hinweis für eine generalisierte Infektion gewertet (102, 247). Aouifi et al. zeigten 2000, dass PCT-Werte größer als 10 ng/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen septischen Schock hinweisen (17). Bemerkenswert ist, dass Gramm et al. in einer Studie mit septischen Patienten PCT-Werte bis 5420 ng/ml fanden (91).

Zusammenfassend sind bei Procalcitoninwerten unter 0,5 ng/ml eine schwere Sepsis sowie ein septischer Schock unwahrscheinlich, steigen die Werte über 2 ng/ml liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Sepsis oder ein septischer Schock vor (39, 54, 97, 186).

Tabelle 1: Allgemeine Hinweise zur Interpretation von PCT-Werten (nach 169)

<b>PCT-Konzentration (ng/ml)</b>	<b>Interpretation</b>
<0,05 ng/ml	Normwert bei Gesunden (95%-KI); Ausnahme: Neugeborene < 72h; keine systemische Entzündungsreaktion
<0,5 ng/ml	Messbare aber geringe PCT-Erhöhung; keine signifikante systemische Entzündungsreaktion; lokale Entzündung ist möglich
0,5–2,0 ng/ml	Signifikante mäßige systemische Entzündungsreaktion; Infektion ist möglich (DD: Operationen, Trauma, u.a.); bei Infektionsnachweis: positive Sepsisdiagnose
≥2-10 ng/ml	Schwere systemische Entzündungsreaktion, a.e. Sepsis; hohes Risiko für Entwicklung einer Organdysfunktion; tägliche Messung empfohlen
≥10 ng/ml	Hochgradige systemische Entzündungsreaktion, fast immer infolge einer schweren Sepsis oder septischen Schocks; Organdysfunktion; hohes Risiko für letalen Verlauf

PCT = Procalcitonin, KI = Konfidenzintervall, DD = Differentialdiagnose

## 2.10 Procalcitonin im allgemeinen postoperativen Verlauf

Im postoperativen Verlauf können die PCT-Werte ohne vorliegende Infektion erhöht sein. Die Erhöhung ist jedoch von der Art und dem Ausmaß der durchgeführten Operation abhängig. Meisner et al. führten diesbezüglich eine Studie mit 117 Patienten mit verschiedenen Operationen durch, deren Gemeinsamkeit ein regulärer postoperativer Verlauf ohne Komplikationen oder Zeichen einer SIRS oder systemischen Inflammation war (160). Die Erhebung erfolgte für fünf Tage. Es wurden fünf Gruppen gebildet, die die verschiedenen Operationsarten und -ausmaße widerspiegeln: primär aseptische und kleinere chirurgische Eingriffe wie Totalendoprothese der Hüfte, Leistenhernie, Thyreoidektomie, periphere Gefäßchirurgie, kleinere abdominelle Eingriffe wie die Cholezystektomie, größere abdominalchirurgische Eingriffe wie Dünndarm-, Kolon-, Sigma-, Rektumresektion und Gastrektomie, ausgedehnte abdominelle oder retroperitoneale Eingriffe wie Aortenaneurysma, Y-Prothese, Whippelsche Operation, Ösophagusresektion und Eingriffe in der Herz-Thorax-Chirurgie. Ergebnis der Untersuchung war, dass die postoperativen PCT-Werte mit der Art und dem Ausmaß der Operation korrelierten, wobei Werte über 2 ng/ml nur selten überschritten wurden. Die höchsten PCT-Werte fanden sich in der Abdominalchirurgie (Max.: 5,13 ng/ml; Median: 1,5 ng/ml), Aortenaneurysma- und Y-Prothesen-Operationen (Max.: 5,76 ng/ml; Median: 1,65 ng/ml) und in der Herz-Thorax-Chirurgie (Max.: 4,96 ng/ml; Median: 0,61 ng/ml), wobei der Spitzenwert von 4,96 ng/ml nach Lungenresektion auftrat. PCT-Spitzenwerte wurden in der Regel in den ersten beiden postoperativen Tagen erreicht.

Molter et al. belegten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf postoperative PCT-Werte (178). Es fanden sich leichte bis mäßig erhöhte PCT-Konzentrationen über 0,5 ng/ml. Auch hier korrelierte die Wahrscheinlichkeit der PCT-Erhöhung mit der Art und dem Ausmaß der Operation. Erhoben wurden PCT-Werte bei kleineren aseptischen Operationen, bei gefäßchirurgischen Eingriffen, bei thoraxchirurgischen und größeren abdominellen Eingriffen. Signifikante Unterschiede fanden sich bei Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu kleineren aseptischen Eingriffen. Maximalwerte wurden auch hier in den ersten beiden postoperativen Tagen erreicht, gefolgt von einem raschen Rückgang basierend auf der PCT-Plasmahalbwertszeit.

Zusammenfassend erhöhen Darmoperationen und größere Operationen wie herzhoraxchirurgische Eingriffe häufiger das PCT, daher sollte die Bestimmung im Rahmen einer diagnostischen Maßnahme nur unter Berücksichtigung der regulären Erhöhung je nach Art der Operation erfolgen (161).

## 2.11 Procalcitonin in der Herz- und Thoraxchirurgie

PCT wird auch nach herzthoraxchirurgischen Eingriffen induziert, wobei Werte von 2 ng/ml nur selten überschritten werden. Meisner et al. untersuchten hierzu Patienten mit komplikationslosem postoperativem Verlauf ohne Entzündungszeichen (160). Der Median betrug bei Eingriffen unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine (HLM) 0,74 ng/ml, der Maximalwert betrug 2,99 ng/ml. Bei vergleichbaren thoraxchirurgischen ohne extrakorporale Zirkulation betrug der Median 0,58 ng/ml.

Aouifi et al. untersuchten an 36 Patienten den Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf die Höhe der PCT-Werte und das Auftreten von SIRS (16). Es wurden drei Gruppen mit jeweils 12 Patienten gebildet: aortokoronaren Bypassoperationen unter Zuhilfenahme der HLM, aortokoronaren Bypassoperationen ohne Einsatz der HLM und Klappenoperationen mit HLM. Das Ergebnis war, dass PCT unabhängig von der Art der Operation postoperativ anstieg, sein Maximum am ersten postoperativen Tag erreichte und innerhalb von fünf Tagen auf seinen Normwert fiel. In allen drei Gruppen blieben die PCT-Werte unter 5 ng/ml. Um die Auswirkung des SIRS auf die Höhe der PCT-Konzentration herauszufinden, wurden die Patienten unabhängig von der Operationsart in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit SIRS und Patienten ohne SIRS. Der Anstieg der PCT-Konzentration war in der SIRS-Gruppe signifikant größer (Max.  $1,79 \pm 1,64$  ng/ml im Vergleich zu  $0,34 \pm 0,32$  ng/ml in der Nicht-SIRS-Gruppe). 10 Patienten entwickelten Komplikationen wie Kreislaufversagen, aktive Endokarditis und septischen Schock. Bei diesen Patienten wurden PCT-Werte von 6,2 bis 230 ng/ml gemessen. Schlussfolgernd werden durch herzchirurgische Eingriffe, unabhängig ob mit oder ohne extrakorporale Zirkulation, SIRS sowie moderate und limitierte PCT-Erhöhungen mit Spitzen am ersten postoperativen Tag induziert. Postoperative PCT-Konzentrationen größer 5 ng/ml deuten stark auf postoperative Komplikationen hin. Hensel et al. unterstützen die Annahme, dass postoperative PCT-Werte größer 5 ng/ml für das Auftreten von Komplikationen sprechen. In ihrer Studie hatten neun Patienten mit akuter Lungenverletzung PCT-Werte von 5,1 bis 14,3 ng/ml am ersten postoperativen Tag (103).

Zusammenfassend scheint die extrakorporale Zirkulation keinen wesentlichen Einfluss auf die PCT-Induktion zu nehmen (103, 149, 160).

Dörge et al. veröffentlichten 2003 Ergebnisse einer prospektiven Studie, in der sie den prognostischen Wert erhöhter Procalcitoninspiegel in Bezug auf Mortalität, postoperative Komplikationen und Infektionen nach herzchirurgischen Eingriffen unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine untersuchten. Auch wurde untersucht, ob PCT in dieser Patientengruppe ein spezifischer Marker für Infektionen ist. Die Schlussfolgerung der Studie war, dass hohe postoperative PCT-Spiegel zwar mit Mortalität, Komplikationen und Infektionen assoziiert sind und PCT somit als wertvoller prognostischer Marker fungieren kann, allerdings sei aber eine

Differenzierung zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Komplikationen durch PCT nicht möglich (69).

Loebe et al. untersuchten ebenso die Aussagekraft des PCTs als prognostischen Marker bei Patienten nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass und brachten signifikante Ergebnisse (149). PCT-Konzentrationen von 1,0 bis 5,0 ng/ml am ersten postoperativen Tag waren ein hochprädictiver Hinweis auf die Mortalität. Somit ist PCT ein früher prognostischer Marker. Untersuchungen von Fritz et al. an Patienten mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen belegen die prognostische Aussagekraft des PCTs bezüglich der Mortalität (82). Bei kardiochirurgischen Patienten sind PCT-Werte größer als 2,5 ng/ml für eine höhere 28-Tage-Mortalitätsrate prädictiv.

## **2.12 Procalcitonin und mesenteriale Ischämie**

Karabulut et al. zeigten 2011 am Tiermodell mit Kaninchen, dass eine akute mesenteriale Ischämie mit einem signifikanten Anstieg der Procalcitonin-Werte einhergeht (123). Bereits ab der ersten Stunde nach Beginn der Ischämie stiegen die Werte signifikant an. Der Anstieg war innerhalb der nächsten Stunden nachweisbar.

Markogiannakis et al. publizierten 2011 eine prospektive Studie von Patienten mit Dün- oder Dickdarmobstruktionen mit dem Ergebnis, dass Procalcitonin sehr nützlich beim Identifizieren von Patienten mit Darmischämie und Nekrosen ist (154). Bracho-Blanchet et al. bestätigten 2017 Procalcitonin als Prädiktor für intestinale Ischämien und Nekrosen bei postoperativer adhäsiver Dünndarmobstruktion. Septische und antibiotisch behandelte Patienten wurden in dieser Studie ausgeschlossen (33). Cosse et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 128 Patienten, welche im Rahmen einer ischämischen Kolitis und eines Mesenterialinfarktes operiert wurden. Ziel der Studie war es, den prädictiven Wert der PCT-Spiegel für nekrotische Darmschäden, deren Ausdehnung und Prognose zu evaluieren. Die Schlussfolgerung der Studie war, dass die PCT-Werte signifikant mit der nekrotischen Schädigung, dem Grad der Ausdehnung der Gewebeschädigung und der Mortalität korrelierten (55). Merle et al. konzipierten 2004 einen Prognosescore für Patienten mit Mesenterialinfarkt, wobei PCT als Prognosefaktor für die frühe Mortalität miteinfluss (171).

## **2.13 Fragestellung**

Besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten Procalcitoninwerten und dem Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen?

Besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten Procalcitoninwerten und der Mortalität bei NOMI-Patienten?

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Allgemeiner Studienaufbau**

Sämtliche Untersuchungsergebnisse dieser Studie wurden an dem Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar (Deutschland) erhoben.

Vom 01. Januar 2010 bis 31. März 2011 wurden die Patienten in die Studie einbezogen, die sich unter bestimmten Kriterien in der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine unterzogen.

Die Studie wurde als prospektive Kohortenstudie konzipiert.

Die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes prüfte das Studienprotokoll und stimmte der Durchführung der Studie zu (Landesärztekammer des Saarlandes; Reference ID 199/09).

Die Patienten, die die Kriterien zur Aufnahme in die Studie erfüllten, wurden in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über den Hintergrund, den Nutzen sowie die Durchführung der Studie in Kenntnis gesetzt.

Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte in chronologischer Reihenfolge der elektiven Operationen.

#### **3.2 Patientenpopulation**

In dem Zeitraum vom 01. Januar 2010 bis 31. März 2011 unterzogen sich 1272 Patienten einem herzchirurgischen Eingriff unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine.

Von den 1272 Patienten hatten 94 Patienten eine dringliche Indikation zur Operation. Bei 15 Patienten bestand bei hämodynamischer Instabilität eine operative Notfallindikation. Beide Patientengruppen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Von den 1163 Patienten, die zu elektiven Eingriffen anstanden, verweigerten 298 die Teilnahme an der Studie.

Somit belief sich die endgültige Anzahl an Studienteilnehmern mit herzchirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation auf 865 Patienten.



Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie:

Einschluss:

- Mindestalter von 18 Jahren zum Aufnahmezeitpunkt
- Elektiver Eingriff in der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikum Homburg/Saar (Deutschland) unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine
- Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. Intermediate Care für mindestens einen Tag postoperativ
- Ausreichende Deutschkenntnisse in Wort und Schrift
- Zustimmung der Studie mittels mündlicher und schriftlicher Einwilligungserklärung

Ausschluss:

- Ablehnung der Studie
- Dringliche Operations-Indikation
- Hämodynamische Instabilität mit der Indikation zur Notfall-Operation

### **3.3 Datenerhebung**

Die studienspezifische Erfassung der Patientendaten erfolgte in einer für die Studie konzipierten Datenbank (Microsoft® Access 2010, Microsoft® Corporation, Redmond, USA). Alle Daten wurden zu diesem Zweck anonymisiert.

Die Erhebung erfolgte zusätzlich zu der routinemäßigen Dokumentation.

Die studienspezifische Datenerfassung erfolgte präoperativ und am ersten postoperativen Tag. Bei weiterem Aufenthalt der Patienten auf der Intensivstation bzw. Intermediate Care wurden am dritten und 10. postoperativen Tag weitere Daten erhoben.

Am Tag der Entlassung bzw. Todestag wurden die Daten der Patienten vervollständigt.

Abschließend erfolgte eine Überprüfung der Daten auf Plausibilität.

Die Datenerhebung erfolgte in sechs Kategorien. Es wurden demographische Daten, Komorbiditäten, für die Studie relevante Dauermedikationen, intra- und postoperative Parameter sowie das Outcome der Patienten ermittelt und notiert. Als Grundlage wurden präoperative Anamnesebögen, Op-Indikationen, Untersuchungsergebnisse, Op-Berichte sowie Kurvenverläufe genutzt.

Tabelle 5 im Anhang zeigt alle patientenbezogenen Daten, die während der Studienzeit erhoben wurden.

### **3.4 Blutentnahmen und Verarbeitung**

Die Blutentnahmen erfolgten im Rahmen der präoperativen Routineblutentnahmen am Tag vor der Operation und frühmorgens am ersten postoperativen Tag auf der Intensivstation. Bei weiterem Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. Intermediate Care erfolgte am dritten und 10. postoperativen Tag eine weitere frühmorgendliche Blutentnahme.

Präoperativ erfolgte die sterile Blutentnahme aus einer peripheren Vene, postoperativ aus einer arteriellen Kanüle, welche im Rahmen der anästhesiologischen Operationsvorbereitung gelegt wurde.

Es wurden 2,7 ml EDTA-Röhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) mit Patientenvollblut befüllt. Diese wurden sofort auf Eis gelagert und unverzüglich in das Labor des Universitätsklinikums Homburg/Saar (Deutschland) transportiert. Im Labor erfolgte umgehend die 10-minütige Zentrifugation des EDTA-Blutes mit einer Beschleunigungsgröße von 1525 g bei 4° Celsius. Danach wurden die Serumproben in beschriftete Polypropylen-Röhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) pipettiert. Diese wurden unter Berücksichtigung der chronologischen Reihenfolge unverzüglich bis zur weiteren Analytik bei -80° Celsius eingefroren.

### **3.5 Laboranalytische Bestimmung der Procalcitoninkonzentration**

Die quantitative Bestimmung der Procalcitoninkonzentration im Patientenserum erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes (Homburg/Saar, Deutschland).

Zum Einsatz kam hierbei das Elecsys® BRAHMS PCT Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) (Brahms AG, Henningsdorf, Deutschland) unter Verwendung des Cobas® 8000 Modular Analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz).

Um die einwandfreie Funktion der Messung sicherzustellen, erfolgten die gerätespezifischen Tests gemäß der Bedienungsanleitung.

Die Empfindlichkeit des Funktionstests in Form der funktionellen Sensitivität entsprach der Roche Diagnostics-Spezifikation von 0,06 ng/ml. Unter der funktionellen Sensitivität versteht man die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem Variationskoeffizienten von höchstens 20 % reproduzierbar gemessen wird. Die analytische Nachweisgrenze liegt bei 0,02 ng/ml. Die Präzision (Messungen von Tag zu Tag) wird mit einem Variationskoeffizienten von 1,75 % für 0,49 ng/ml und einem Variationskoeffizienten von 1,62 % für 9,6 ng/ml angegeben.

Testprinzip ist das sogenannte Sandwichprinzip in Form eines einstufigen Sandwich-Assay. Über Einwegspritzen wird die Patientenprobe mit zwei Antikörpern in einem Einweggefäß

inkubiert. Beide Antikörper sind hochspezifisch für Bindungsstellen am Procalcitonin, dem Zielantigen. Der erste Antikörper ist mit Biotin markiert, der zweite mit Ruthenium. Durch die Inkubation bildet sich ein Sandwichkomplex, bestehend aus den zwei Antikörpern und dem Procalcitonin. Im nächsten Schritt werden mit Streptavidin bedeckte Mikropartikel der Lösung zugeführt. Das Streptavidin geht mit dem Biotin eine starke Bindung ein. Danach wird der vollständige Immunoassaykomplex in eine Messzelle transferiert. Durch Anlage eines Magnetfeldes werden die Mikropartikel temporär an die Messzellenoberfläche gebunden. Ungebundene Substanzen werden entfernt. Nach Anlage einer elektrischen Spannung und durch Zugabe von für die Reaktion unerlässlichem Tripropylamin (TPA) wird eine Rückkehr des Rutheniums in den Grundzustand induziert, wobei Licht freigesetzt wird. Das ausgesendete Licht wird durch einen Photomultiplier detektiert, wobei die Signalstärke der Konzentration des Procalcitonins entspricht. Die Ergebnisse werden anhand einer 2-Punkt-Kalibrationskurve ermittelt (Quelle: Roche Diagnostics).

### **3.6 Klinischer Verdacht auf nicht-okklusive mesenteriale Ischämie**

Die Verdachtsdiagnose NOMI wurde gestellt, wenn mindestens zwei der vier aufgeführten klinischen Symptome bzw. Befunde gegeben waren:

- Neu aufgetretene Oligurie (Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für mindestens 6 Stunden) oder Anurie
- Geblähtes Abdomen mit deutlich verminderten oder fehlenden Darmgeräuschen
- Serumlaktatkonzentration größer 5,0 mmol/l oder metabolische Azidose (BE < -5)
- Erhöhung des Bedarfs an Vasopressoren um mehr als das Dreifache nach Operationsende ohne Vorhandensein von Hypovolämie

### **3.7 Radiographische Analyse mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA)**

Bestand der klinische Verdacht auf NOMI, wurde eine digitale Subtraktionsangiographie der A. mesenterica superior durchgeführt. Die Angiographie erfolgte anhand eines bodengebundenen C-Bogen-Systems der Firma Siemens (Axiom Artis, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland). Das maximale Sichtfeld belief sich auf 40 cm. In allen Fällen erfolgte die Punktion der A. femoralis communis und das Einbringen einer Schleuse von 6 Charrière (Ch). Über diese erfolgte die Intubation der A. mesenterica superior mit einem Cordis-Katheter der Größe 4 Ch. Unter Anwendung des Einzelkopf-Injektors „Injektron 82“ der Firma Medtron (Saarbrücken, Deutschland) wurde die digitale Subtraktionsangiographie mittels automatisierter Kontrastmittelgabe (Imeron 300, Bracco, Mailand, Italien) mit einer Flussrate von 5 ml/s bei einem Gesamtvolumen von 25 ml durchgeführt. Bis zur Kontrastierung der Portalvene wurde eine Bildwiederholungsfrequenz von zwei Bildern pro Sekunde

gewählt. Die entstandenen Bilder wurden zur Bearbeitung und Archivierung in das Centricity RA 1000 System (GE Healthcare, Waukesha, USA) weitergeleitet. Die Beurteilung der Bilder erfolgte im Konsens eines erfahrenen Radiologen und Intensivmediziners. Die Diagnose und Bewertung des Schweregrades der NOMI erfolgte über das bereits beschriebene Scoring-System von Minko et al. (Tabelle 6, Anhang). Fünf Kriterien werden in diesem System berücksichtigt: die Gefäßmorphologie, der Kontrastmittelrückfluss in die Aorta, die Kontrastmitelanreicherung im Darmparenchym, der Anteil der geblähten Darmschlingen sowie die Dauer bis zur Pfortaderfüllung. Je nach Darstellung in der Bildanalyse führt jedes Kriterium zu einer Punktzahl von null bis zwei bzw. drei Punkten. Maximal können 11 Punkte im Gesamtscore erreicht werden. Die Diagnose der NOMI wird ab einem Gesamtwert größer eins gestellt. Je nach Anzahl der Gesamtpunktzahl wird die NOMI als leicht (Grad 1, Punktzahl 1–5), mittel (Grad 2, Punktzahl 6–7) und schwer (Grad 3, Punktzahl 8–11) klassifiziert.

### **3.8 Therapie**

Bestätigte sich der Verdacht auf NOMI, wurde zeitnah die selektive Applikation von Iloprost (Ventavis®, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) über den in situ verweilenden Mesenterialkatheter eingeleitet. Die Iloprost-Dosierung wurde auf den vorherrschenden Schweregrad der NOMI angepasst. Leichte Formen wurden mit einer Dosierung von 2 ng/kg/min, mittlere mit einer Dosierung von 4 ng/kg/min und schwere Formen mit 6 ng/kg/min therapiert. Des Weiteren erfolgte eine forcierte Stabilisierung der Hämodynamik und die Einleitung einer Breitspektrumantibiose bei nicht bereits antibiotisch abgedeckten Patienten.

Besserte sich unter der fortlaufenden Therapie der klinische Zustand des Patienten, wurde der Katheter entfernt. Routinemäßige Kontrollangiographien wurden im weiteren stationären Verlauf nicht durchgeführt. Kontrollangiographien erfolgten nur bei Verdacht auf Katheterdislokation, bei fehlender klinischer Besserung sowie bei Zustandsverschlechterung.

### **3.9 Statistische Analyse**

Die Datenanalyse erfolgte mittels SPSS Statistics 19™ der Firma IBM (Ehningen, Deutschland).

Alle Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

Die Patienten wurden zu Beginn der statistischen Auswertung in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1, bestehend aus Patienten mit diagnostizierter NOMI, und Gruppe 2, bestehend aus Nicht-NOMI-Patienten als Kontrollgruppe. Gruppenunterschiede zwischen den beiden Gruppen berechneten wir im Falle dichotomer Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test und entschie-

den uns im Falle kontinuierlicher Variablen für die Berechnung von t-Tests. Statistische Signifikanz wurde bei einem zweiseitigen p-Wert  $< 0,05$  akzeptiert.

Um den prädiktiven Vorhersagewert für das Auftreten einer NOMI anhand prä- und postoperativer Werte zu bewerten, wurden verschiedene ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) erstellt. Um optimale Procalcitonin-Cut-off-Werte für die Vorhersage einer NOMI zu berechnen, wurde der Youden-Index verwendet.

Zur Berechnung von univariater und multivariater Odds Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) wurde die logistische Regressionsanalyse verwendet. Potenzielle Störgrößen waren Alter und Geschlecht, EuroSCORE II, pulmonale Hypertonie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Zustand nach Schlaganfall, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Herzklappenoperationen und die Operationsdauer. Ferner wurden bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von NOMI in multivariaten Analysen eingeschlossen. Risikofaktoren waren Re-Operation bei Blutung, Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Transfusionsbedürftigkeit mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate (EK), Serumlaktatwerte über 5 mmol/l, Noradrenalinbedarf größer 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$ , Levosimendantherapie und Arrhythmien (93). Die Testung der Kollinearität erfolgte durch den Pearson- oder Spearman-Korrelationsfaktor, wobei Variablen mit einer positiven oder negativen Korrelation größer oder kleiner 0,3 ausgeschlossen wurden.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenpopulation und NOMI**

Bei 88 (10,2 %) von 865 Patienten wurde bei klinischem Verdacht auf NOMI eine Angiographie durchgeführt. Bei 78 (88,6 %) dieser 88 Patienten wurde der klinische Verdacht auf NOMI mittels Angiographie bestätigt. Somit litten 9 % der Patienten nachweislich an einer NOMI.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit angiographisch diagnostizierter NOMI (NOMI-Gruppe: n = 78; 9,0 %) und alle verbleibenden Patienten (Nicht-NOMI-Gruppe: n = 787; 91,0 %). In die Gruppe der Nicht-NOMI-Patienten wurden alle Patienten, die keine auf NOMI-verdächtigen klinischen Symptome aufwiesen (n = 777; 89,8 %), sowie die Gruppe der Patienten, die zwar klinische Symptome aufwiesen, NOMI aber mittels Angiographie ausgeschlossen wurde (n = 10; 1,2 %), eingeschlossen.

Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff an NOMI litten, waren im Vergleich zu den Nicht-NOMI-Patienten tendenziell älter, hatten schwerere kardiopulmonale Vorerkrankungen, eine niedrigere renale Clearance (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Chroni-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-Formel [CKD-EPI]) und einen höheren berechneten EuroSCORE II (Tabelle 2). Auch wurden bei Patienten mit postoperativer NOMI signifikant mehr arteriokoronare Bypass-Operationen mit längerer Operationsdauer und längeren Herzlungenmaschinentzeiten im Vergleich zu Nicht-NOMI-Patienten durchgeführt.

Tabelle 2: Parameter im Vergleich von NOMI- und Nicht-NOMI-Patienten<sup>1</sup>

Parameter	NOMI (n = 78)	Nicht-NOMI (n = 787)	p-Wert <sup>2</sup>
<b>Demographie</b>			
Männliches Geschlecht, n (%)	48 (62)	545 (69)	0,16
Alter (Jahre)	72,0 ± 1,0	62,8 ± 0,5	<0,001
Gewicht (kg)	81,7 ± 1,9	82 ± 0,6	0,48
Größe (cm)	169,0 ± 1,1	172,3 ± 0,3	<0,001
eGFR (CKD-EPI)	63,4 ± 3,2	83,0 ± 2	<0,001
EuroSCORE II	10,6 ± 1,1	5,8 ± 0,2	<0,001
Ejektionsfraktion	0,544 ± 0,023	0,594 ± 0,006	<0,001
NYHA-Klasse	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,1	0,053
<b>Komorbiditäten, n (%)</b>			
Koronare Herzkrankheit	48 (62)	325 (41)	<0,001
Pulmonale Hypertonie	31 (40)	174 (22)	<0,001
COPD	11 (14)	53 (7)	0,02
Z. n. Apoplex	7 (9)	28 (4)	0,02
Insulinpflichtger D. m.	10 (13)	40 (5)	0,01
<b>Intraoperativ</b>			
Art des Eingriffs, n (%)			
ACVB	42 (54)	285 (36)	0,002
Herzklappenoperation	51 (65)	553 (70)	0,37
PTE	5 (6)	24 (3)	0,17
Kombinationseingriffe	31 (40)	253 (32)	0,21
Re-Operation ACVB/Klappen	14 (18)	94 (12)	0,15
Operationsdauer (min)	215,6 ± 8,4	166,7 ± 1,9	<0,001
HLM-Dauer (min)	114,0 ± 6,4	82,2 ± 1,2	<0,001
<b>Outcome</b>			
Beatmungsdauer (h)	166,5 ± 23,3	22,1 ± 2,0	<0,001
Aufenthaltsdauer (d)			
ICU	9,3 ± 1,1	1,8 ± 0,1	<0,001
IMC	6,1 ± 0,7	2,2 ± 0,1	<0,001
Klinik	20,2 ± 1,5	11,8 ± 0,2	<0,001
Mortalität stationär (%)	17 (22,2)	10 (1,2)	<0,001
Mortalität in 822 Tagen (%)	41 (52,6)	45 (5,7)	<0,001

<sup>1</sup> Daten sind als Mean ± Standardfehler angegeben; <sup>2</sup>p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen

NOMI = nicht-okklusive mesenteriale Ischämie, eGFR (CKD-EPI) = estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-Formel), EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA = New York Heart Association, COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, D. m. = Diabetes mellitus; ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass, PTE = Pulmonale Endarteriektomie, HLM = Herzlungenmaschine, ICU = Intensive Care Unit, IMC = Intermediate Care

#### 4.2 C-reaktives Protein und Leukozyten

NOMI-Patienten zeigten präoperativ höhere CRP-Konzentrationen als Nicht-NOMI-Patienten. Jedoch waren die postoperativen CRP-Werte beider Gruppen klinisch vergleichbar (Tabelle 3). Patienten, die NOMI entwickelten, zeigten sogar statistisch niedrigere postoperative CRP-Spiegel im Vergleich zu Nicht-NOMI-Patienten.

In ähnlicher Weise waren die Leukozytenwerte bei NOMI-Patienten prä- und postoperativ statistisch höher als bei Nicht-NOMI-Patienten.

Allerdings waren die Vorhersagewerte der postoperativen Konzentrationen für CRP und Leukozyten für das Auftreten von NOMI in der ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) mit einer AUC (Area under the curve, Fläche unter der Kurve) von 0,62 und 0,67 niedrig.

Tabelle 3: Prä- und postoperative Entzündungsparameter von NOMI-Patienten im Vergleich zu Nicht-NOMI-Patienten<sup>1</sup> (s.a. 130)

Entzündungsparameter	NOMI (n = 78)	Nicht-NOMI (n = 787)	p-Wert <sup>2</sup>
präoperativ			
C-reaktives Protein [mg/l] (min-max)	42 ± 5 (0–158)	10,4 ± 0,9 (0,5–256)	< 0,001
Leukozyten [x10 <sup>9</sup> /l] (min-max)	8,3 ± 0,3 (3,5–18,5)	7,6 ± 0,2 (3,1–65,7)	0,007
PCT [ng/ml] (min-max)	0,09 ± 0,04 (0,0–3,0)	0,05 ± 0,02 (0,0–5,4)	0,01
postoperativ			
C-reaktives Protein [mg/l] (min-max)	60 ± 3 (9–162)	72 ± 1 (0–283)	<0,001
Leukozyten [x10 <sup>9</sup> /l] (min-max)	14,2 ± 0,6 (6,6–29,9)	11,6 ± 0,2 (4,0–57,0)	<0,001
PCT [ng/ml] (min-max)	20,8 ± 3,2 (1,6–166)	2,3 ± 1,1 (0,0–179)	<0,001

<sup>1</sup> Daten sind als Mean ± Standardfehler angegeben; <sup>2</sup>p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen  
NOMI = nicht-okklusive mesenteriale Ischämie, PCT = Procalcitonin

### 4.3 Präoperative und postoperative PCT-Spiegel

Die präoperativen PCT-Spiegel waren bei NOMI-Patienten statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (0,09 ± 0,04 ng/ml vs. 0,05 ± 0,02 ng/ml; p = 0,01).

Die postoperativen PCT-Spiegel lagen im Bereich von 0,0 ng/ml bis 179 ng/ml. Patienten, die NOMI entwickelten, hatten signifikant höhere Serum-PCT-Spiegel als Nicht-NOMI-Patienten (20,8 ng/ml vs. 2,3 ng/ml; p < 0,001; Tabelle 3, Abbildung 1).

Wurden die 20 Patienten mit den niedrigsten postoperativen PCT-Spiegeln mit den 20 Patienten mit den höchsten postoperativen PCT-Spiegeln verglichen, fiel ein signifikant niedrigerer EuroSCORE II (5,3 ± 1,5 vs. 12,0 ± 2,3) und eine kürzere mittlere Herzlungenmaschinenzeit (73,8 ± 7,6 Minuten vs. 141,1 ± 13,1 Minuten) auf. Keiner der 20 Patienten mit den niedrigsten postoperativen PCT-Werten entwickelte eine NOMI. Im Gegensatz dazu entwickelten 14 von den 20 Patienten mit den höchsten postoperativen PCT-Werten eine NOMI.



Bei dem Patienten mit dem höchsten postoperativen PCT-Wert wurde interessanterweise keine NOMI, sondern ein embolischer Verschluss der AMS gefunden (PCT-Konzentration von 179 ng/ml).

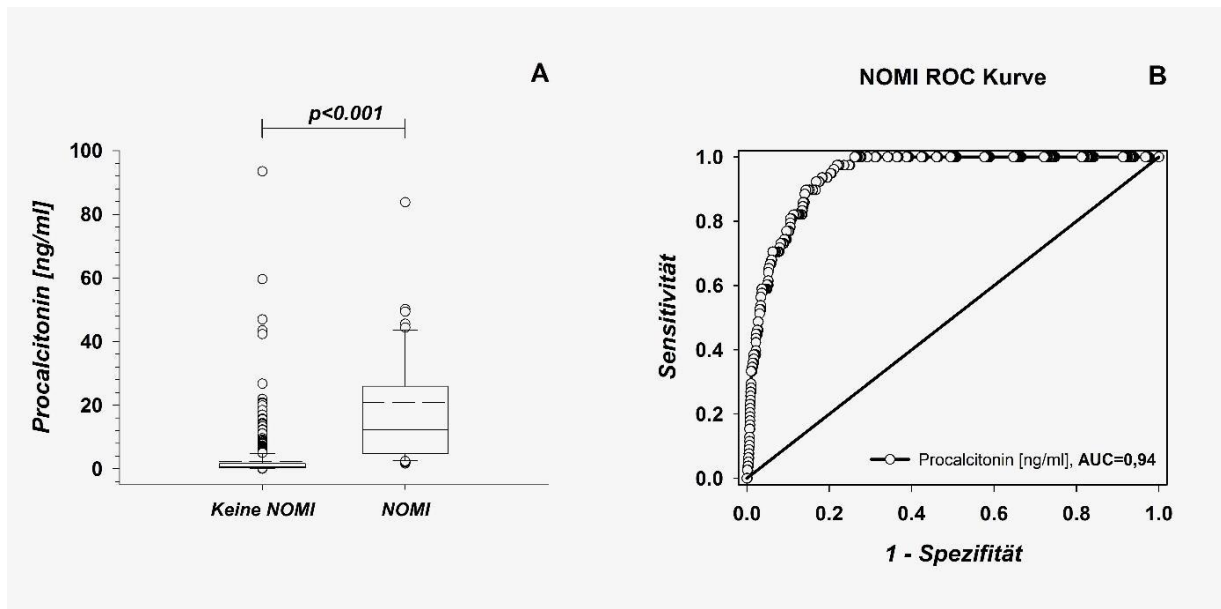


Abbildung 1: (A) Postoperative Procalcitonin-Spiegel von NOMI-Patienten im Vergleich zu Nicht-NOMI-Patienten (B) ROC-Kurven-Analyse für die prognostische Genauigkeit von Procalcitonin (s.a. 130)

p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant anerkannt

NOMI = nicht-okklusive mesenteriale Ischämie, ROC = Receiver Operating Characteristics, AUC = Area under curve

#### 4.4 Postoperative PCT-Spiegel und NOMI

Erhöhte postoperative PCT-Konzentrationen waren mit dem Risiko verbunden, NOMI zu entwickeln. Mit jedem Anstieg des postoperativen PCT um ein Nanogramm pro Milliliter erhöhte sich das Risiko für die Entwicklung einer NOMI um das 2,71-Fache (OR: 2,71; 95%-KI: 2,26–3,25). Auch nach Bereinigung um potenzielle präoperative und intraoperative Störfaktoren (Tabelle 4) blieb die postoperative PCT-Konzentration ein unabhängiger Risikofaktor für NOMI (OR: 2,71; 95%-KI: 2,19–3,35).

Der Vorhersagewert der postoperativen PCT-Spiegel für das Auftreten von NOMI zeigte in der ROC-Analyse eine AUC von 0,94 (95%-KI: 0,92–0,96;  $p < 0,001$ ) mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 94 % (Abbildung 1B). Daraus resultierte ein optimaler Cut-off-Wert für PCT von 6,6 ng/ml.

Patienten mit PCT-Spiegeln über diesem Schwellenwert hatten ein 35-fach höheres Risiko für die postoperative Entwicklung von NOMI (OR: 34,99; 95%-KI: 19,86–61,64). Auch nach Bereinigung um potenzielle prä- und intraoperative Störfaktoren (Tabelle 4) blieb das Risiko

bei Patienten mit einem postoperativen PCT-Wert über 6,6 ng/ml 28-fach höher, eine NOMI zu entwickeln (OR: 28,31; 95%-KI: 14,87–53,87).

Tabelle 4: Odds Ratios für postoperatives PCT bei NOMI-Patienten. Logistische Regressionsanalyse nach postoperativem PCT-Spiegel<sup>a</sup> (s.a. 130)

Entwicklung von NOMI	Odds Ratio	95%-KI	Chi <sup>2</sup> (p-Wert) <sup>b</sup>
Postoperatives PCT			
Rohdaten	2,71	2,26–3,25	223,95 (0,000)
Angepasst 1 <sup>c</sup>	2,72	2,25–3,30	240,42 (0,000)
Angepasst 2 <sup>d</sup>	2,71	2,19–3,35	247,63 (0,000)
Angepasst 2 + RF <sup>e</sup>	2,61	2,05–3,32	303,25 (0,000)
	Odds Ratio	95%-KI	Chi <sup>2</sup> (p-Wert) <sup>b</sup>
Postoperatives PCT > 6,6ng/ml			
Rohdaten	34,99	19,86–61,64	171,29 (0,000)
Angepasst 1 <sup>c</sup>	34,54	19,09–62,50	191,41 (0,000)
Angepasst 2 <sup>d</sup>	28,31	14,87–53,87	209,02 (0,000)
Angepasst 2 + RF <sup>e</sup>	22,07	10,49–46,46	272,90 (0,000)

<sup>a</sup> Daten sind als Odds Ratios mit einem 95%-KI angegeben

<sup>b</sup> p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen

<sup>c</sup> Angepasst 1 für Geschlecht und Alter

<sup>d</sup> Angepasst 2 für alle Variablen von Angepasst 1 und EuroSCORE II, pulmonale Hypertonie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Z. n. Apoplex, Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Herzklappenoperation, Operationsdauer

<sup>e</sup> RF (= Risikofaktoren): Reoperation bei Blutung, Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Transfusionsbedarf > 2 Erythrozytenkonzentrate, Serumlaktat Spiegel > 5 mmol/l, Noradrenalinbedarf > 0,1 µg/kg/min, Levosimendantherapie, Arrhythmien

EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NOMI = nicht-okklusive mesenteriale Ischämie, PCT = Procalcitonin, KI = Konfidenzintervall

#### 4.5 Postoperative PCT-Spiegel bei Patienten mit bekannten perioperativen Risikofaktoren für NOMI

Um den Einfluss zuvor beschriebener perioperativer Risikofaktoren auf die prädiktive Vorhersagekraft der postoperativen PCT-Spiegel für das Auftreten von NOMI auszuschließen, wurde eine weitere Anpassung für die möglicherweise störenden postoperativen Risikofaktoren vorgenommen: Reoperation bei Blutung, Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Transfusionsbedürftigkeit mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate, Serumlaktat Spiegel über 5 mmol/l, Noradrenalingabe mehr als 0,1 µg/kg/min, Levosimendantherapie und Arrhythmien. Der postoperative PCT-Spiegel blieb jedoch ein unabhängiger Prädiktor für NOMI (OR: 2,61; 95%-KI: 2,05–3,32; Tabelle 4).

Unabhängig von diesen Risikofaktoren hatten Patienten mit einem postoperativen PCT-Spiegel über 6,6 ng/ml ein 22-fach höheres Risiko eine NOMI zu entwickeln (OR: 22,07; 95%-KI: 10,49–46,46).

#### 4.6 Mortalität und PCT-Spiegel

Um einen Einfluss der postoperativen PCT-Spiegel auf die Mortalität der NOMI-Patienten zu untersuchen, wurden drei Balkendiagramme angefertigt.

Abbildung 2 zeigt die Mortalität der gesamten Studienpopulation (Tod: n = 28 vs. Überlebt: n = 838;  $p < 0,001$ ), Abbildung 3 die Mortalität der Nicht-NOMI-Patienten (Tod: n = 10 vs. Überlebt: n = 777;  $p = 0,24$ ) und Abbildung 4 der NOMI-Patienten (Tod: n = 17 vs. Überlebt: n = 61;  $p = 0,07$ ). Verglichen wurden die Sterblichkeit und die Serum-PCT-Werte.

Wir konnten zeigen, dass in der Gesamtpopulation die PCT-Werte bei den Verstorbenen signifikant erhöht sind. Für die Nicht-NOMI und NOMI-Gruppe konnten wir keine statistische Signifikanz zwischen den PCT-Werten und der Mortalität finden.

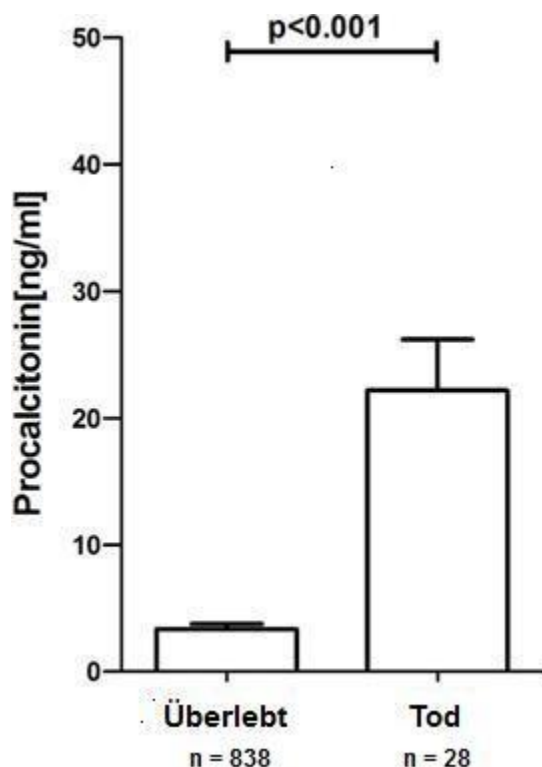


Abbildung 2: PCT-Werte der Gesamtpopulation in Bezug auf die Mortalität

Daten sind als Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall angegeben; p-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. PCT = Procalcitonin

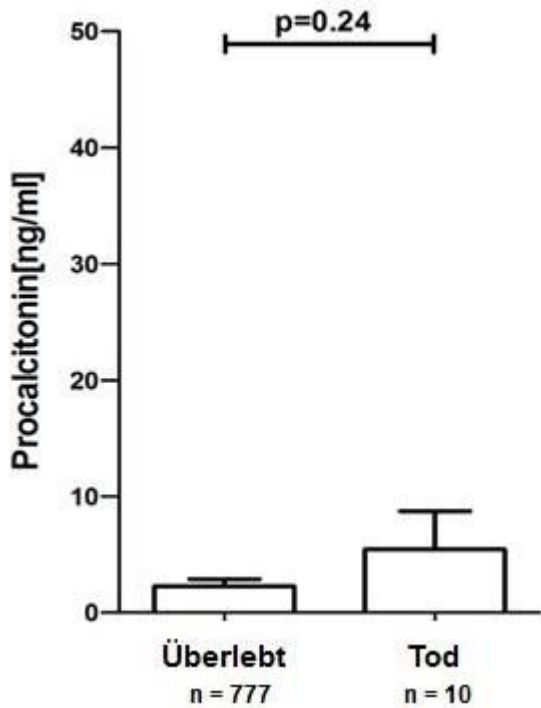


Abbildung 3: PCT-Werte der Nicht-NOMI-Patienten in Bezug auf die Mortalität

Daten sind als Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall angegeben; p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. NOMI = Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie, PCT = Procalcitonin

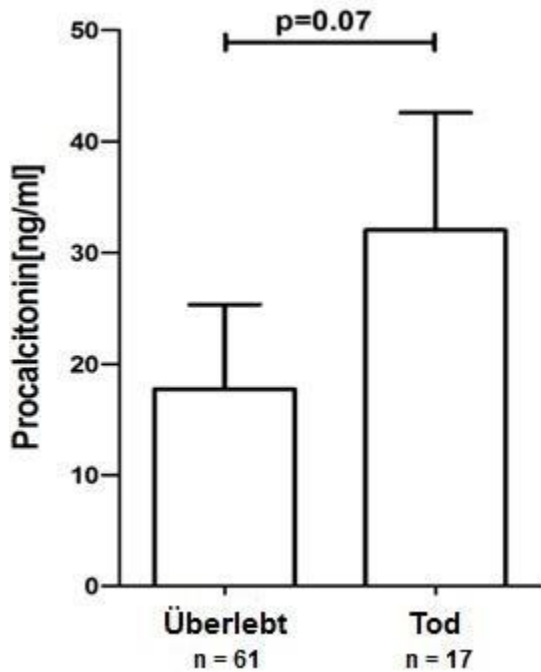


Abbildung 4: PCT-Werte der NOMI-Patienten in Bezug auf die Mortalität

Daten sind als Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall angegeben; p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. NOMI = Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie, PCT = Procalcitonin

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung

Kardiochirurgische Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation haben einen erheblichen Einfluss auf die physiologischen Bedingungen des Körpers. Der operative Eingriff unter Einsatz der Herzlungenmaschine wirkt sich unter anderem signifikant auf die mesenteriale Perfusion aus (30).

Die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) ist eine seltene aber lebensbedrohliche Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen (1, 132). Bis heute ist die Pathophysiologie der NOMI nicht gut verstanden. Unklar bleibt, ob das Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen infolge der veränderten mikrozirkulatorischen Veränderungen durch Einsatz der Herzlungenmaschine begründbar ist oder ob es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt. Bei der NOMI kommt es durch eine Vasokonstriktion der Arteria mesenterica superior zu einer Minderperfusion des Dünndarms (132) mit überwiegender Beteiligung des Jejunums und des terminalen Ileums (252). Unabhängig von der Ursache für die Entstehung der NOMI führt die splanchnische Minderdurchblutung zu einem Verlust der intestinalen Barrierefunktion mit bakterieller Translokation mit möglicher konsekutiver Entstehung eines Multiorganversagens (81, 90, 151, 155).

Aufgrund der bis dato fehlenden frühen spezifischen Marker sowie unspezifischen Symptomen bleibt es eine klinische Herausforderung, die NOMI rechtzeitig zu erkennen, um die Anzahl der letalen Verläufe durch rasche Intervention zu reduzieren. In der Literatur werden verzögerte Diagnosestellungen und Behandlungen von ca. 17 Stunden beschrieben (89). Es darf nicht in Vergessenheit geraten, dass sich die mesenteriale Ischämie nach 12 Stunden bereits in der Spätphase der Erkrankung mit einer Letalität bis zu 100 %, befindet.

Procalcitonin ist ein schon lang bekannter Biomarker für Sepsis und Infektionen (18). Mittlerweile ist PCT ein international anerkannter Marker für die Diagnose der Sepsis (170, 222). Obwohl die Induktionsmechanismen für PCT bis dato nicht ausreichend verstanden sind, belegen Studien, dass PCT bei Bakteriämie als nützlicher Biomarker fungieren kann und mit der Höhe der Bakterienlast im Blut korreliert (104, 255). Infolge einer intestinalen Ischämie kann es durch den Verlust der intestinalen Barrierefunktion zu einer bakteriellen Translokation mit konsekutiver Bakteriämie kommen (70, 134), die sich wiederum in einer PCT-Erhöhung widerspiegelt (22). Die Endotoxine begünstigen die Ausbildung eines SIRS mit der Gefahr der Entwicklung eines Multiorganversagens (88, 105, 184) mit potenziell letaler Progression.

Nach kardiochirurgischen Eingriffen können erhöhte PCT-Spiegel im komplikationslosen postoperativen Verlauf beobachtet werden (82, 149). Dies ist unter anderem durch das ei-

gentliche Operationstrauma an sich (160) sowie durch den Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses begründbar. Der Einsatz der Herzlungenmaschine führt zu unterschiedlich starken entzündlichen Gewebereaktionen. Diese Entzündungsreaktionen führen zur Freisetzung von Zytokinen (69), welche die Entstehung einer systemischen Entzündungsreaktion in Form eines SIRS triggern können (8).

In einer tierexperimentellen Studie an Kaninchen konnte gezeigt werden, dass eine mesenteriale Ischämie mit einem signifikanten Anstieg der PCT-Werte einhergeht (123). Auch wurden erhöhte PCT-Spiegel als Hinweis für eine akute mesenteriale Ischämie beschrieben, diese Erhöhungen werden aber nicht schlüssig belegt (154).

## **5.2 Die arterielle Versorgung des Magen-Darm-Traktes**

Der Magen-Darm-Trakt wird über drei große Arterienstämme mit arteriellem Blut versorgt, die alle ventral der Aorta abdominalis entspringen.

Im Folgenden wird auf die in der Literatur am häufigsten beschriebenen Versorgungsmuster eingegangen, Variationen können natürlich auftreten.

Der Erste (von kranial nach kaudal) der drei großen Arterienstämme ist der Truncus coeliacus. Er entspringt der Pars abdominalis aortae etwa in Höhe des 12. Brustwirbelkörpers, knapp unterhalb des Hiatus aorticus. Der auch Tripus Halleri (= Haller Dreifuß) genannte Arterienstamm teilt sich nach ca. einem Zentimeter in drei Äste zur Versorgung der Milz, der Leber und Gallenblase, des Magens, der oberen Hälfte des Duodenums und des Pankreas.

Der Truncus coeliacus teilt sich zu diesem Zwecke in:

1. A. splenica (= A. lienalis), der stärkste Ast des Truncus coeliacus. Sie zieht zur Milz und gibt dabei Äste zur Versorgung des Pankreas und des Magens ab.
2. A. hepatica communis, die sich nach Abgabe der A. gastroduodenalis zur Versorgung von Magen, Duodenum und Pankreas in die A. hepatica propria fortsetzt, welche die Leber, Gallenblase und Teile des Magens mit arteriellem Blut versorgt.
3. A. gastrica sinistra zur arteriellen Versorgung der kleinen Krümmung des Magens und Teile des Ösophagus.

Kaudal des Truncus coeliacus entspringt als zweiter großer Arterienstamm der Aorta abdominalis die AMS. Diese versorgt mit ihren Ästen Teile des Pankreas und Duodenums (A. pancreaticoduodenalis inferior) sowie das Jejunum (Aa. jejunales), Ileum (Aa. ileales) und das Kolon bis etwa zur linken Kolonflexur (A. colica dextra, A. colica media). Eine ihrer Endäste, die A. iliocolica, zieht bis zur Ileozökalgegend zur Versorgung des Blinddarms und dessen Wurmfortsatzes.

Die Aa. jejunales und Aa. ileales sind 14 bis 16 Äste, die der AMS zur Versorgung des Jejunums und Ileums entspringen. Bis zum Erreichen der Darmwand teilen sie sich mehrmals und bilden jeweils mit einem benachbarten Ast eine Anastomose. Dadurch entstehen mehrstufig angelegte Gefäßbögen, die sogenannten Arkaden, die eine kontinuierliche Blutversorgung trotz Darmperistaltik gewährleisten. Aus den konvexen Teilen der Gefäßarkaden entspringen die gerade verlaufenden Endarterien (Aa. rectae) zur Versorgung der Darmwand, die innerhalb der Submukosa durch Anastomosierung ein grobmaschiges Gefäßnetz bilden. Aus diesem Gefäßgeflecht ziehen Zentralarterien in die in der Mukosa lokalisierten Darmzotten. Auf die Perfusion der Darmzotten wird in einem späteren Kapitel noch genauer eingegangen.

Der dritte große Arterienstamm, der der Aorta abdominalis am kaudalsten entspringt, ist die Arteria mesenterica inferior. Sie entspringt oberhalb der Bifurcatio aortae, etwa auf Höhe des dritten Lendenwirbels und versorgt mit ihren Ästen den absteigenden Teil des Kolons (A. colica sinistra), das Sigmoideum (Aa. sigmoideae) sowie das obere Drittel des Rektums (A. rectalis superior). Die Aa. sigmoideae sind zwei bis vier Arterien, die im Mesocolon sigmoideum eine Gefäßarkade bilden und mit der A. colica sinistra und A. rectalis superior anastomosieren.

Eine weitere Besonderheit der arteriellen Blutversorgung des Magen-Darm-Traktes neben der Arkadenbildung stellen die Anastomosen der drei großen arteriellen Gefäßstämme untereinander dar. Diese stellen bei Verschlüssen der großen Arterienstämme die Blutversorgung des Darms sicher. Als Beispiele sind hier die variabel auftretende Riolan-Anastomose und die Drummond-Anastomose zu nennen. Beide verbinden die Stromgebiete der AMS und der A. mesenterica inferior.

### **5.3 Die venöse Entsorgung des Magen-Darm-Traktes**

Der allgemeine venöse Abfluss aus den unpaaren Bauchorganen ist dem arteriellen Versorgungsgebiet strukturell sehr ähnlich.

Eine Besonderheit der venösen Entsorgung ist der Portalkreislauf: Hier gelangt das nährstoffreiche venöse Blut des Gastrointestinaltrakts über die Pfortader (V. portae hepatis) zunächst in die Leber, wo die Nährstoffe dem Leberstoffwechsel zugeführt werden. Erst nach deren Durchfluss gelangt das venöse Blut über drei Venen (Vv. hepaticae) in die untere Hohlvene.

Die V. portae hepatis sammelt Blut aus drei großen und mehreren kleinen Zuflüssen. Die großen Zuflüsse sind die V. splenica, die V. mesenterica superior sowie die V. mesenterica inferior, die in die V. splenica mündet. V. mesenterica superior und V. splenica vereinigen

sich etwa auf Höhe des zweiten Lendenwirbelkörpers zur V. portae hepatis, die das venöse nährstoffreiche Blut zur Leberpforte transportiert. Nach Aufzweigung und Durchfluss der V. portae durch die Leber wird das venöse Blut über die Vv. hepaticae zur V. cava inferior transportiert.

Eine weitere Besonderheit besteht durch die portokavalen Anastomosen: So steht die V. portae hepatis über venöse Anastomosen mit der V. cava superior und inferior in Verbindung.

#### **5.4 Mikroskopischer Aufbau des Magen-Darm-Traktes**

Der Rumpfdarm weist in all seinen Abschnitten einen gemeinsamen Aufbau der Wandschichten auf. Je nach Abschnitt und der daraus resultierenden Funktion unterscheidet sich der histologische Aufbau. Allgemein gliedern sich die Wandschichten in vier Hauptschichten, die jeweils eine Hauptfunktion übernehmen. Von innen (luminal) nach außen werden folgende Wandschichten unterschieden:

- 1) Mukosa (Schleimhaut): bestehend aus drei Schichten; Hauptfunktion sind die Resorption und Sekretion durch Drüsen, die teilweise bis in die Submukosa reichen
- 2) Submukosa (lockeres Bindegewebe): beinhaltet den Plexus submucosus (Meissner-Plexus, Teil des enterischen Nervensystems) und lymphatisches Gewebe (GALT, Immunglobulin A-Produktion)
- 3) Muskularis (Muskelschicht): glatte Muskelzellen, angeordnet in zwei Schichten: die innere Ringmuskulatur (Stratum circulare) und die äußere Längsmuskelschicht (Stratum longitudinale), dazwischen befindet sich der zweite Teil des enterischen Nervensystems, der Plexus myentericus (Auerbach-Plexus); Hauptfunktion sind Durchmischung und Transport durch Peristaltik
- 4) Adventitia bzw. Serosa mit Subserosa, je nach Lage als abschließende Schutz- und Verschiebeschicht: intraperitoneal gelegene Abschnitte verfügen über Subserosa und Serosa, extra- bzw. sekundär retroperitoneal gelegene Abschnitte wie Ösophagus, Rektum, Pankreas, Duodenum, Colon ascendens und Colon descendens sind von einer Tunica adventitia überzogen

Neben seiner Hauptaufgabe der Aufnahme, Spaltung sowie Resorption lebensnotwendiger Nährstoffe und Wasser ist eine weitere Aufgabe des Magen-Darm-Traktes seine Funktion als Immunabwehrsystem. In der Darmmukosa befinden sich 75 % aller antikörperproduzierenden Immunozyten, die unter anderem IgA sekretieren. Durch die Barriere, die sich zwischen der luminalen Mukosa und Submukosa mit ihrem ausgeprägten Abwehrsystem und den auf-



genommenen Antigenen aus der Umwelt befindet, wird die Aufnahme potenzieller pathogener Keime aus dem intestinalen Lumen in den Organismus verhindert.

## **5.5 Allgemeine Physiologie der Darmperfusion**

Der Gastrointestinaltrakt wird arteriell über drei große Gefäße mit sauerstoffreichem Blut versorgt, wobei die Flussgeschwindigkeit der Gegebenheit von Ruhedurchblutung und passagerer postprandialer Durchblutungssteigerung unterliegt. Unter Ruhebedingungen werden ca. 20 % des Herzzeitvolumens für die Durchblutung der Abdominalorgane genutzt, durch die Verdauung kann sich die Durchblutung auf das Drei- bis Fünffache steigern. Der Großteil des Blutes wird zur Mukosadurchblutung genutzt (261). 25 % des ihm angebotenen Sauerstoffs schöpft der Darm aus, kann dies aber unter Ischämiebedingungen bis auf das Doppelte steigern (133, 134, 136).

Der in der Literatur öfter beschriebene Begriff des Splanchnikus-Kreislaufes bezieht sich auf die Tatsache, dass die Regulation der arteriellen Durchblutung des Gastrointestinaltrakts über die sympathisch innervierten Nervi splanchnici aus den 5. bis 11. thorakalen Grenzstrangganglien erfolgt. So kann der arterielle Blutfluss über deren  $\alpha_1$ -Rezeptoren stark gedrosselt werden, um das Blutreservoir des Splanchnikusgebiets zur Umverteilung bei beispielsweise erhöhtem Blutverlust zu nutzen.

Die Zottendurchblutung weist einige Besonderheiten auf, die zum Verständnis der Entstehung der Darmischämie essenziell sind. Aus dem endarteriellen submukösen Geflecht zieht jeweils rechtwinklig eine Zentralarterie in eine Darmzotte. Sie wird dabei in ihrem Verlauf von gegenläufigen Venen begleitet. Durch den rechtwinkligen Abgang können die Erythrozyten dem Zentralarterienverlauf nur bedingt folgen. Dadurch wird der Hämatokritwert bis zur Hälfte reduziert. In der Zottenspitze bildet sich über die Zentralarterie und ihre gegenläufigen Venen ein dichtes Kapillarnetz aus. Eine Besonderheit bildet das Gegenstromprinzip der Zentralarterie und ihrer sich in entgegengesetzter Richtung verlaufenden Venen, ähnlich der Henle-Schleife der Nieren. Der minimale Abstand von nur 20  $\mu\text{m}$  begünstigt das vorzeitige Abdiffundieren des Sauerstoffs aufgrund der arteriellen und venösen Partialdruckunterschiede. Entscheidend ist hierbei die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Zentralarterie: Je langsamer die Flussgeschwindigkeit, desto höher ist die Sauerstoffausschöpfung vor Erreichen der Zottenspitze.

Gerade für die Mukosa und deren Zottenspitzen sind ein hohes Sauerstoff- und Substratangebot essenziell, um ihren Stoffwechsel, ihre Funktionen und gesteigerte Regenerationsrate aufrecht zu erhalten.

Neben der sympathischen Beeinflussung der Perfusion gibt es auch lokale Vasokonstriktoren sowie Vasodilatoren. Zu den Konstriktoren gehören Angiotensin, Adrenalin, Noradrenalin sowie Vasopressin, zu den Vasodilatoren zählen Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin, Acetylcholin, Adenosin, Bradykinin, Histamin, Prostaglandine sowie Stickstoffmonoxid (NO).

Somit wird die Darmdurchblutung einerseits durch die vasokonstriktiv wirkenden Substanzen sowie sympathischen Efferenzen beeinflusst.

## **5.6 Klinischer Verlauf der NOMI**

Der akute Verschluss der AMS zeichnet sich klinisch durch drei Stadien (101) aus. Aufgrund der meist analgosedierten Intensivpatienten entsteht oft eine erschwerte Diagnosestellung, da das Erstsymptom abdomineller Schmerz (153) nicht geäußert bzw. gar nicht erst wahrgenommen wird (45, 132). Zusätzlich kann bei 15 bis 25 % der nicht sedierten NOMI-Patienten der Schmerz als Erstsymptom fehlen (35).

Die akute mesenteriale Ischämie wird klinisch in drei Stadien eingeteilt (24, 206):

- Stadium 1: Initialstadium (0–6 Stunden): plötzlich einsetzender, diffuser Bauchschmerz; Abdomen ist weich aber druckschmerzhaft; Hypermobilität des Darmes; Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Schocksymptomatik wie Schwindel, Tachykardie und Hypotension. Letalität bis 10 %.
- Stadium 2: Latenzstadium (6–12 Stunden): „stilles Intervall“ oder „fauler Frieden“; Schmerzsymptomatik lässt nach; dumpfer Bauchschmerz; starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes; Darmparalyse; fließender Übergang in Stadium 3; Letalität 30 bis 60 %
- Stadium 3: Spätphase (> 12 Stunden): Zunahme der Schmerzsymptomatik; akutes Abdomen infolge Durchwanderungsperitonitis; paralytischer Ileus; zunehmende septisch-toxische Allgemeinsymptomatik; Multiorganversagen; Letalität 80 bis 100 %.

Klotz et al. publizierten in ihrer Arbeit über NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen, dass die Notwendigkeit für eine selektive Angiographie gegeben ist, wenn die Patienten wenigstens eines der vier folgenden Symptome aufweisen (132):

1. fehlende Darmtätigkeit nach dem dritten postoperativen Tag trotz forcierter Laxantiengabe
2. ein stark geblähtes Abdomen
3. klinische und radiologische Zeichen eines paralytischen Ileus

#### 4. ein grenzwertiger oder erhöhter Serumlaktatwert

Zu beachten ist, dass Abdominalschmerzen in dieser Studie kein besonderes und hervorzuhebendes Anzeichen im klinischen Verlauf der NOMI darstellten.

Zusammenfassend sind die Symptome der NOMI im Vergleich zu den Symptomen der akuten okklusiven Form unspezifisch und wechselhaft (147). Abdominalschmerzen können fehlen oder werden aufgrund der postoperativen Analgosedierung nicht wahrgenommen (136). Dadurch wird die NOMI oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von potenziell letalen Komplikationen wie Multiorganversagen, Darmnekrose und Perforation führt (136, 252).

### 5.7 Diagnostik der NOMI

Die Diagnostikmaßnahmen im Rahmen einer NOMI sollten so früh wie möglich beginnen, noch bevor Zeichen wie beispielsweise Peritonismus auftreten (1). Es darf nie in Vergessenheit geraten, dass die hohe Mortalität der akuten mesenterialen Ischämie einschließlich NOMI der verspäteten Diagnostik und der Wahl unwirksamer Behandlungsmöglichkeiten geschuldet ist (6, 172, 236).

Die explorative Laparotomie kann zur Diagnosefindung bei Verdacht auf akute mesenteriale Ischämie beitragen (129, 206, 223), für die NOMI konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (3, 72).

### 5.8 Bildgebung

*Röntgendiagnostik:* Im Rahmen der Erstdiagnostik wird bei vielen Patienten mit akutem Abdomen eine röntgenologische Abdomenübersicht erstellt. Traditionell dient diese dem Erkennen von freier Luft wie etwa bei einer Hohlorganperforation. Im Rahmen einer mesenterialen Ischämie kann Luft in der Darmwand oder den portalen Venen richtungsweisende Hinweise liefern, allerdings weisen nur 20 bis 60 % aller Röntgenbilder dieses Merkmal auf und ist auch immer ein Hinweis auf ein fortgeschrittenes Stadium (252). Im Rahmen der NOMI-Diagnostik spielt die röntgenologische Abdomenübersicht eine untergeordnete Rolle, zumal bei Patienten mit schweren intestinalen Ischämien in 25 % der Fälle keine Pathologien in der Abdomenübersicht nachgewiesen werden können (124).

*Sonographie/ farbkodierte Duplexsonographie:* Mit der Abdomensonographie steht den Klinikern ein nichtinvasives Standardverfahren bei Patienten mit akutem Abdomen zur Verfügung. Mit der farbkodierten Duplexsonographie lassen sich zusätzlich Gefäßverschlüsse, relevante Stenosen sowie funktionale Parameter des Blutflusses (32) erfassen. Allerdings ist die Aussagekraft dieses Verfahrens stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig,

zusätzlich können Luftüberlagerungen die Darstellung der Gefäße unmöglich machen (252). Zusätzlich ist es nicht sicher möglich, die Perfusion der Mukosa darzustellen. Somit gerät dieses diagnostische Mittel bei der NOMI an seine Grenzen.

*Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT):* Mit der CT steht ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung der Gefäße zur Verfügung. In der Diagnostik der NOMI ist ihre Aussagekraft limitiert (31), allerdings eignet sie sich sehr gut, um andere Ursachen der mesenterialen Ischämien, wie beispielsweise arterielle Embolien oder Differentialdiagnosen der AMI zu detektieren. Aufgrund des zeitlichen Aufwandes und der therapeutischen Limitation sollten Patienten mit Verdacht auf NOMI auch nicht einer MRT zugeführt werden (252). Mitsuyoshi et al. und Kammerer et al. schlagen die Mehrschichtcomputertomographie/Multislice-CT (MSCT) bzw. Multidetektor-CT (MDCT) anstelle der digitalen Substraktionsangiographie (DSA) zur Diagnosestellung der NOMI vor (120, 176).

*Katheterangiographie:* Die Katheterangiographie, durchgeführt als digitale Substraktionsangiographie (DSA), stellt bis dato den Goldstandard in der Diagnostik der NOMI dar (3, 14, 53, 119, 134, 147, 243). Sie ermöglicht neben der Darstellung der viszeralen Gefäße den Nachweis des veränderten Blutflusses bis hin zu mikrozirkulatorischen Perfusionsstörungen. Zusätzlich kann nach erfolgter Diagnosestellung über den in situ liegenden Angiographiekatheter die sofortige Therapie mittels eingebrachter vasodilatierender Medikamente begonnen werden (132, 147, 235, 248, 252). Der frühzeitige Einsatz der Angiographie senkt die Mortalität der NOMI erheblich (14).

Folgende mittels Angiographie erhobene Befunde führen zur Diagnosestellung der NOMI (78, 243):

1. Vasokonstriktion des Hauptstammes der AMS und der größeren Seitenäste
2. Unregelmäßigkeiten in den Darmästen, hintereinander geschaltete spastisch verengte Gefäßsegmente (Perlschnurphänomen)
3. Krampf der Arkaden
4. beeinträchtigte Füllung / Fehlen der intramuralen Gefäße („Bild des entlaubten Baumes“)

Clark und Gallant erweiterten die angiographischen Kriterien der fokalen, segmentalen oder diffusen Vasokonstriktion sowie die von Barth et al. 1978 publizierten Merkmale wie verzögerte arterielle Entleerung oder verzögerte venöse Füllung (20) um das Kriterium, dass ein mesenterialer Blutfluss mit weniger als 50 % der zu erwartenden Flussrate als Zeichen einer NOMI zu werten ist (53).

Klotz et al. definierten die NOMI als mittelschwer, wenn nur einige große Abgänge der A. mesenterica superior betroffen sind. Auch wird eine NOMI als mittelschwer gewertet, wenn mehr als 50 % der arteriellen Arkaden und intramuralen Gefäße gut durchblutet sind. Eine schwere NOMI wird diagnostiziert, wenn angiographisch alle Äste der AMS verengt sind. Auch steht die Diagnose schwere NOMI, wenn weniger als 50 % der Arkaden in der Angiographie sichtbar sind (132).

Ein 2012 erstmalig veröffentlichtes Scoringssystem von Minko et al. ermöglicht den Schweregrad der NOMI aufgrund angiographischer Befunde einzuteilen (Tabelle 6 im Anhang, nach 175). Berücksichtigt werden hierbei die Gefäßmorphologie und der Kontrastmittelreflux in die Aorta. Weitere Kriterien zur Schweregradbeurteilung sind die Kontrastierung und Dilatation des Darmparenchyms sowie die Zeit bis zur Kontrastierung der Pfortader.

## **5.9 Therapie der NOMI**

Im Gegensatz zur okklusiven mesenterialen Ischämie gibt es bei der frühen NOMI keine chirurgische Therapie (252). Patienten sollten nur dann einem chirurgischen Eingriff in Form einer Laparotomie zugeführt werden, wenn sie an einer Peritonitis erkrankt sind (3, 14). Stahl et al. zeigten 2020 in einer retrospektiven Analyse, dass abdominalchirurgische Eingriffe im Rahmen einer Notoperation bei NOMI keinen signifikanten Vorteil für das Überleben liefern (246).

Bekannt ist, dass der Zustand des Vasospasmus trotz Beendigung des auslösenden Ereignisses bestehen bleibt und die direkte intraarterielle Einbringung einer vasodilatatorischen Infusionstherapie die einzige Behandlung ist, die sich als wirksam erwiesen hat (252). Bereits 1977 zeigten Boley et al., dass eine bestehende Vasokonstriktion durch eine direkte Infusion von Papaverin in die A. mesenterica superior dauerhaft durchbrochen werden kann (28). Papaverin ist ein Acetylcholinesterase-Inhibitor, dessen direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur hauptsächlich durch die Hemmung der Phosphodiesterase (PDE) vermittelt wird (116). Andere Studien mit unterschiedlichen Dosierungen und Dauern bestätigten die Wirksamkeit dieses Therapiekonzeptes, die Splanchnikusdurchblutung konnte deutlich verbessert und die Letalität der NOMI reduziert werden (53, 73, 132, 190, 252). 90 % des Papaverins unterliegt bei diesem Konzept dem First-Pass-Effekt der Leber, so sind systemische Nebenwirkungen und Toxizität gering (135).

Weitere Therapieoptionen bestehen in der intraarteriellen Gabe von Prostaglandin E1 (PGE1) (78, 150, 246, 259) und Prostaglandin E2 (PGE2) (53, 248).

Mitsuyoshi und Mitarbeiter veröffentlichten 2007 eine Studie, in der sie die systemische Anwendung von Prostaglandin E1 der der lokalen intraarteriellen Applikation vorziehen (177).

Huwer et al. befürworten die intraarterielle Applikation von Tolazolin, ein  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonist, in Kombination mit Heparin-Natrium (110).

Kang und Kollegen erzielten im tierexperimentellen Model gute Erfolge mit der intraarteriellen Gabe von Iloprost, ein synthetisches Prostacyclin-Analogon (122).

Zusammenfassend lässt sich durch die selektive arterielle Katheterangiographie die Diagnose NOMI bestätigen, zusätzlich kann über den eingebrachten Angiographiekatheter unverzüglich die vasodilatierende medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Aussagekräftige Studien, welches Pharmakon dabei zu bevorzugen ist, stehen noch aus. Ebenso ist nicht geklärt, ob die lokale Applikation von Vasodilatoren der systemischen vorzuziehen ist.

### **5.10 Risikofaktoren und die Rolle des herzchirurgischen Eingriffes bei Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie**

In der Literatur existieren einige Studien, die sich mit gastrointestinalen Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine befassen. Trotz der Vielzahl der Studien sind die Ursachen für das Auftreten von gastrointestinalen Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere von mesenterialen Ischämien, nicht eindeutig geklärt (1, 192, 233). Auffällig ist, dass intestinale Ischämien nach kardiochirurgischen Eingriffen häufig in Form von nicht-okklusiven Ischämien auftreten (75, 110, 125). Für die Entstehung gastrointestinaler Komplikationen wird eine Reduktion des splanchnischen Blutflusses durch verminderte kardiale Auswurfleistung, Hypotension, Hypovolämie, Gebrauch von inotropen Substanzen wie Vasopressoren und bereits bestehende arteriosklerotische Veränderungen diskutiert (49, 109, 179, 204, 209, 227, 268). Die Annahme, dass die während des kardiopulmonalen Bypasses veränderte splanchnische Perfusion nicht adäquat auf die metabolischen Bedürfnisse reagiert und es dadurch zu gastrointestinalen Komplikationen kommt, wird von vielen Autoren unterstützt (49, 50, 58, 96). Der verminderte splanchnische Blutfluss infolge der extrakorporalen Zirkulation kann durch den Verlust der intestinalen Barrierefunktion und bakterieller Translokation zu funktionellen Organstörungen führen, welche nicht selten in einem Multiorganversagen enden (225, 228).

Auch steht der Einsatz der Herzlungenmaschine selbst in Verdacht, gastrointestinale Komplikationen zu triggern: Die extrakorporale Zirkulation löst eine systemische inflammatorische Entzündungsreaktion mit Aktivierung verschiedener Verstärkungskaskaden und konsekutiver systemischer Reaktion aus (46, 56, 67, 114, 127, 173, 258, 269). Nach Herzstillstand wurden ebenso hohe Konzentrationen zirkulierender Endotoxine und Zytokine, wahrscheinlich in Folge der Ganzkörperischämie und des Reperfusionssyndroms, gefunden, die eine systemische Entzündungsreaktion triggern (8). Auch wurden verlängerte kardiopulmonale Bypasszeiten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Komplikationen gefunden (49, 245,

268). Tierversuche zeigten, dass der Fluss der oberen Mesenterialarterie während der extrakorporalen Zirkulation erhalten bleibt, die Strömungsverteilung jedoch beeinträchtigt ist, was sich in einer deutlichen mikrovaskulären Beeinträchtigung der jejunalen Mikrozirkulation widerspiegelt (30). Auch verändern sich bei verlängerten Bypass-Zeiten die Sauerstoffzufuhr sowie der Sauerstoffverbrauch (202, 203).

Unabhängig von den Auswirkungen durch den kardiochirurgischen Eingriff unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine und der Seltenheit der NOMI ist es essenziell, Risikofaktoren für das Auftreten intestinaler Ischämien zu kennen. Durch das Wissen dieser könnte die hohe Letalität der NOMI durch frühzeitigeres Erkennen gesenkt werden (93, 145, 233). Einige Autoren publizierten Studien, die sich explizit mit den Risikofaktoren für das Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen beschäftigten (93, 110, 128, 145, 233). Als Risikofaktoren wurden das Alter > 70 Jahre, Herzklappenoperationen, verlängerte Beatmungs- und Bypasszeiten sowie Aortenklammzeiten, Notoperationen, Reoperationen bei Blutungen, Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Arrhythmien, erniedrigtes Herzzeitvolumen, akute Niereninsuffizienz und postoperative Hämodialyse, Sepsis, Noradrenalinbedarf, erhöhte Serumlaktatkonzentrationen, Hypotonie und Dehydration gefunden. Groesdonk et al. publizierten 2013 perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen (93). Diese Risikofaktoren berücksichtigen wir in der Auswertung der Ergebnisse dieser Studie, weswegen sie hier noch einmal separat aufgeführt werden. Hohe Odds Ratios ergaben sich für Niereninsuffizienz, Diuretikagabe, Alter größer als 70 Jahre, Operationsdauer länger als 240 Minuten, kardiopulmonale Bypasszeit länger als 100 Minuten, IABP-Einsatz, Levosimendantherapie, Re-Operation bei Blutung, Transfusionsbedarf mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate (EK), Serumlaktatkonzentrationen über 5 mmol/l, Noradrenalin-gabe mehr als 0,1 µg/kg/min sowie Arrhythmien.

Zusammenfassend kann die Identifizierung der Risikofaktoren für NOMI während der postoperativen Phase zur Früherkennung und Einleitung der diagnostischen und therapeutischen Interventionen beitragen, was zu einem verbesserten klinischen Outcome führen kann (145).

### **5.11 Procalcitonin: Peptidstruktur und Biosynthese**

Procalcitonin (PCT) ist ein Glykoprotein und besteht aus 116 Aminosäuren (156). Sein Molekulargewicht beträgt ca. 13 kDA (kiloDalton) (113, 143, 210). Es ist das Prohormon des für die Calciumhomöostase verantwortlichen Hormons Calcitonin (32 Aminosäuren) und wird in den thyreoidalen C-Zellen synthetisiert (156). Das Vorläuferprotein des Procalcitonins ist das Preprocalcitonin, welches aus 141 Aminosäuren besteht. Dieses ist durch das CALC-I-Gen auf Chromosom 11 verschlüsselt (210).

Moja et al. konnten erstmals 1975 den Nachweis eines Vorläuferproteins für Calcitonin bei Hühnern erbringen (185). Darauf folgte 1984 durch Le Moullec et al. die komplette Sequenzierung der mRNA für Preprocalcitonin (143).

Preprocalcitonin besteht aus mehreren Anteilen (210):

1. Einer Signalsequenz, bestehend aus 25 Aminosäuren.
2. Der N-terminalen Region (N-PCT) mit 57 Aminosäuren.
3. Dem Calcitonin (CT), welches aus 32 Aminosäuren besteht und an Position 85 bis 116 der Aminosäuresequenz des Preprocalcitonin gelegen ist.
4. Der C-terminalen Region, dem Katalcalcin (CCP = Calcitonin Carboxyl Terminal Peptide), mit 21 Aminosäuren.

Syntheseort unter physiologischer Stoffwechsellage sind die thyreoidalen C-Zellen (156). Die hydrophobe Signalsequenz des Preprocalcitonins bindet an das endoplasmatische Retikulum (ER) der C-Zellen. Nach Aufnahme in das ER wird die Signalsequenz durch Endopeptidasen abgespalten. Das nun entstandene Protein ist das Prohormon des Calcitonins, das Procalcitonin (210). Das sich nun mittlerweile an Position 60 bis 91 der Procalcitoninamino-säuresequenz befindende Calcitonin wird mittels spezifischer Proteolyse abgespalten. Hierfür ist das Enzym Prohormon Convertase (PC) verantwortlich. Es greift an basischen Aminosäuren an, welche die Calcitoninsequenz innerhalb des Polypeptids umgeben: Lysin und Arginin zwischen der N-terminalen Region und Calcitonin sowie Glycin-Lysin-Lysin-Arginin zwischen Calcitonin und der C-terminalen Region. Diese Aminosäuren werden nach der Peptidspaltung enzymatisch entfernt (21).

Die nun entstandenen Hauptbruchstücke sind N-PCT, Calcitonin und Katalcalcin.

### **5.12 Induktionskinetik und Halbwertszeit von Procalcitonin**

Brunkhorst et al. publizierten 1998 die Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung, bei der einer Patientin eine akzidentiell kontaminierte Infusionslösung mit *Acinetobacter baumannii*, einem gram-negativen Stäbchen, verabreicht wurde (37). Nach sofortigem Schwindel, Tachykardie und Myalgien führte die Applikation nach ca. drei Stunden zu hohem Fieber (40,3 °C) und nach neun Stunden zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Hierbei wurde nach drei Stunden erstmals Procalcitonin nachgewiesen, nach 14 Stunden erreichte es seinen Spitzenwert von über 250 ng/ml. Seine Halbwertszeit betrug 22,5 Stunden.

Neben dieser Fallbeschreibung existieren noch weitere Ergebnisse verschiedener Autoren, die einen PCT-Anstieg im Plasma bei gesunden Probanden durch Injektion bakterieller Endotoxine nachweisen konnten (60, 211). PCT war hier erstmals nach zwei bis drei Stunden im Plasma nachweisbar und erreichte nach raschem Anstieg nach 6 bis 12 Stunden ein Pla-



teau. Die PCT-Erhöhung war bis zu 48 Stunden nachweisbar. Nach zwei Tagen fielen die Werte wieder (60). Die Procalcitonin-Halbwertszeit entsprach ca. 20 bis 24 Stunden (37, 60, 165, 166, 197). Diese Werte ändern sich jedoch bei persistierender Produktion wie z. B. bei der Sepsis. Lange Plateauphasen und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit sind hier keine Seltenheit. Halbwertszeiten von 20 bis 35 Stunden wurden in diesen Fällen beschrieben (37, 60).

Im klinischen Alltag hat sich ein Rückgang der PCT-Konzentration um mehr als 30 % gegenüber dem Wert zum Vortag als signifikant erwiesen (169). Beständig rückläufige Werte, mindestens beobachtet über drei Tage (220), werden als Hinweis gewertet, dass die veranlasste Therapie anschlägt und die Prognose günstig ist (115, 201).

### **5.13 Induktionsstimuli der Procalcitoninsynthese**

Während einer Inflammation oder Sepsis folgt die PCT-Produktion einem Induktionsweg, der bis dato noch nicht ganz verstanden ist (208).

Oberhoffer et al. führten 1999 in-vitro-Untersuchungen an isolierten Monozytenkulturen durch (199). Hierbei wurden hohe Procalcitonin-mRNA-Synthesen bei der Stimulation durch Lipopolysaccharide (LPS), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gefunden. Den stärksten Reiz zur Procalcitoninproduktion übten die bakteriellen Endotoxine (Lipopolysaccharide) des E.-coli-Bakteriums aus. Eine Zunahme des Gehalts von mRNA bis auf das 230-Fache wurde in den Monozyten im Vergleich zu den nicht stimulierten Kontrollmedien gefunden.

Dagegen konnte in einer Studie von Monneret et al. mit Vollblutproben nach Zugabe von Lipopolysacchariden keine signifikante Procalcitoninproduktion nachgewiesen werden (180). Ob dies mit einem inadäquaten Stimulus oder einer anderen Procalcitoninquelle zu erklären ist, ist bei dem derzeitigen Stand der Forschung nicht eindeutig evaluierbar (164).

Balog et al. zeigten 2002 mit ihrer in-vitro-Untersuchung an Monozyten und Granulozyten, dass die Procalcitoninsynthese mittels Staphylococcus aureus und TNF- $\alpha$  stimuliert wurde. Eine Inhibition der Synthese erfolgte durch Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (19). Ebenso weisen klinische Untersuchungen von Bensousan et al. und Petitjean et al. darauf hin, dass die PCT-Synthese durch die Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-2 induziert werden kann (23, 210). Linscheid et al. berichteten 2003 einen erheblichen Anstieg der Procalcitoninproduktion durch eine LPS- und IL-1 $\beta$ -Induktion (146). Hier sollte noch erwähnt werden, dass in derselben Studie gezeigt wurde, dass die Verabreichung von Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) die ausgeprägte IL-1 $\beta$ -vermittelte Procalcitoninfreisetzung um 89 % hemmte, was eine mögliche Erklärung für den verminderten Anstieg von PCT bei Virusinfektionen sein könnte.

In einem akuten infektiologischen Verlauf folgt die PCT-Erhöhung mit zeitlicher Verzögerung der Erhöhung von IL-6 und TNF- $\alpha$  (163). Nach dem heutigen Stand der Untersuchungen ist eine sekundäre Induktion durch proinflammatorische Zytokine möglich (200), wohl aber nicht die Hauptursache einer PCT-Induktion (164).

Darüber hinaus belegen weitere Untersuchungen unterschiedlichster Autoren, dass es eine lipopolysaccharidunabhängige Procalcitonininduktion bei verschiedenen Patientenkollektiven gibt: Nylén et al. untersuchten die Procalcitoninproduktion von Patienten mit Hyperthermie-syndrom (Hitzschlag) (195), Chiesa et al. die bei Neugeborenen (47) sowie Hergert et al. und Mimos et al. bei Patienten mit Polytrauma (102, 174). Carsin et al. und von Heimbürg et al. untersuchten die Procalcitonininduktion bei akuten Verbrennungen (43, 257). So konnte bei Patienten mit Verbrennungen nachgewiesen werden, dass innerhalb von sechs Stunden die Procalcitoninsynthese induziert wurde, ohne dass Endotoxine bzw. TNF- $\alpha$  in hohen Konzentrationen evaluierbar waren (43).

Zusammenfassend ist nach Becker et al. der primäre pathophysiologische Auslöser für den PCT-Anstieg eine Infektion (22). Diese kann exogenen oder endogenen Ursprungs durch bakterielle Endotoxine via intestinale Translokation oder andere epitheliale Barrieren sein. Die in den Kreislauf gelangten Lipopolysaccharide und vermutlich auch andere Bakterienbestandteile lösen eine sekundäre Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und Botenstoffen aus (22). Nach heutigem Kenntnisstand sind die spezifischen Induktionsstimuli der Hyperprocalcitoninämie Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  sowie IL-6 (213, 217, 218, 260). Allerdings sind weitere Studien erforderlich, auch um eventuelle andere Induktionsstimuli und Botenstoffe zu evaluieren (22).

#### **5.14 Syntheseorte von Procalcitonin**

Unter physiologischen Stoffwechselbedingungen erfolgt die Synthese von Procalcitonin als Prohormon für Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse (156).

Die genauen Syntheseorte des Procalcitonins unter pathologischer Stoffwechsellage, insbesondere bei der Sepsis, sind bis heute nicht eindeutig eruiert (126, 164, 208).

Assicot et al. beschrieben bereits 1993, dass bei thyreoidektomierten Patienten mit schweren Infektionen hohe PCT-Werte gemessen wurden (18). Auch fand Nishikura 1999 bei Patienten mit Zustand nach totaler Thyreoidektomie bei septischen Krankheitsverläufen stark erhöhte PCT-Konzentrationen (193). Folglich ist inflammatorisch induziertes Procalcitonin extrathyreoidalen Ursprungs.

Bragc et al. konnten 1997 eine vermehrte Expression von mRNA für Procalcitonin in der Leber nachweisen (34). Einige Autoren bestätigen die Leber als Produktionsort großer Procalcitoninmengen bei septischer Stoffwechsellage (139, 140, 168).

Des Weiteren fanden Russwurm et al. 2001 hohe Expressionen in verschiedensten Geweben, insbesondere in Extrakten der Leber, des Hodens, der Lunge, der Prostata und der Niere (230).

Darüber hinaus konnten Oberhoffer et al. 1999 in humanen Leukozyten ein Vorkommen von Katalcalcin und Calcitonin mittels flowzytometrischer Analyse (FACS) nachweisen (198). In humanen mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC = Peripheral Blood Mononuclear Cell) gelang ebenfalls 1999 der induzierbare Nachweis von mRNA für Procalcitonin (198, 199). Oberhoffer et al. zeigten dabei mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und durchflusszytometrischen Analysen, dass PBMCs PCT sowohl auf mRNA- und Proteinebene exprimieren (199). Jedoch ist nicht gesichert, ob die von zirkulierenden Monozyten freigesetzten Mengen von PCT ausreichen, um bei septischen Patienten die Induktion von Procalcitonin zu erklären (180, 229).

Weiterhin wiesen Müller et al. 2001 am Modell des Hamsters mit induzierter Sepsis in fast allen Geweben eine erhöhte Produktion von mRNA für Calcitonin und seine Vorläufermoleküle nach. Der Nachweis gelang in Geweben von Lunge, Leber, Niere, Fettgewebe, Muskeln, Magen und Gehirn. Allerdings ließ sich die Produktion nicht auf bestimmte Zelltypen eingrenzen, der Nachweis erfolgte ubiquitär in verschiedensten Geweben (187).

Kiryama et al. wiesen 2002 im Tierversuch an Ratten eine vermehrte Expression von Calcitonin-mRNA nach Stimulation mit LPS in der Hypophyse nach (126).

Linscheid et al. berichteten 2003, dass bei ex-vivo- und in-vitro-Untersuchungen von Fettgewebe bei Zugabe von LPS und IL-1 $\beta$  ein enormer Anstieg der Calcitonin-mRNA sowie der Produktion von PCT resultiert (146).

Ferner fanden sich erhöhte Procalcitoninkonzentrationen im Lebervenenblut bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herzlungenmaschine. Da die simultan gemessenen arteriellen PCT-Werte keine Gemeinsamkeiten aufwiesen, ist davon auszugehen, dass die Synthese in der Leber bzw. im Magen-Darm-Trakt stattfand. Der Verdacht liegt nah, dass die Procalcitoninsynthese durch die bakterielle Durchwanderung der Darmwand bei zeitlich begrenzter Ischämie induziert wird (244). Eindeutig bewiesen ist dieser Verdacht jedoch nicht.

Zusammenfassend scheint die allgegenwärtige Expression von PCT in fast allen Geweben ein einzigartiges Phänomen zu sein (22). Allerdings bedarf es weiterer Studien, um die genauen Mechanismen der PCT-Induktion und -Expression zu verstehen.

### **5.15 Stabilität von Procalcitonin in Blutproben und Entnahmebedingungen**

Im Gegensatz zu den meisten Zytokinen ist Procalcitonin in Blutproben sehr stabil. Aufgrund dieser Stabilität eignet es sich hervorragend, um im Rahmen von Routine-Blutentnahmen entnommen zu werden. Seine Konzentration nimmt bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme lediglich um 12 % ab, bei 4° Celsius sind es nur um die 6 % (159). Es bedarf keiner speziellen Lagerung oder Transports und kann unproblematisch ins Labor gebracht werden, vorausgesetzt die Lagerungs- und Transportzeiten sind nicht zu lang. In Rahmen von Studien sollten die Proben allerdings umgehend bis zur weiteren Verarbeitung gekühlt oder tiefgefroren werden, um externe Einflüsse auf die Ergebnisse zu verhindern. Das Einfrieren der Proben verändert die Konzentration von Procalcitonin nicht wesentlich. Auch ist es für die Ergebnisse unerheblich, ob die PCT-Konzentration in Serum oder Plasma bestimmt wird. Dies gilt auch für die Art der Probengewinnung, ob arteriell oder venös entnommen.

Es wird empfohlen, standardisierte Entnahmetechniken sowie einheitliche Transport- und Lagerungsstandards innerhalb einer Klinik oder Laborgemeinschaft einzuhalten. Dies gilt auch für die Verwendung von Antikoagulantien, diese sind nämlich methodenabhängig (159).

### **5.16 Interpretation unserer Ergebnisse**

Wir konnten mit unserer Studie zeigen, dass ein hoher postoperativer PCT-Spiegel unabhängig mit der Entwicklung von NOMI verbunden ist.

Die in der Literatur beschriebenen regulären postoperativen PCT-Erhöhungen nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation konnten auch wir in unserem Patientengut nachweisen. Allerdings fanden wir bei unseren Patienten, die mittels Angiographie nachweislich unter NOMI litten, signifikant höhere PCT-Werte als in der Kontrollgruppe. Von 865 Patienten, die sich einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine unterzogen, entwickelten 9 % der Patienten (n = 78) nachweislich eine NOMI. So wiesen wir einen postoperativen Anstieg der PCT-Werte um das 46-Fache bei Nicht-NOMI-Patienten und einen 231-Fachen Anstieg bei NOMI-Patienten nach. Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass der deutlich höhere Anstieg der postoperativen PCT-Spiegel bei NOMI-Patienten im Vergleich zu den Nicht-NOMI-Patienten Ausdruck eines bevorstehenden oder bereits aufgetretenen Gefäßverschlusses sein kann. Diese Überlegung passt zu der Tatsache, dass der höchste postoperative PCT-Wert bei einem Patienten mit

nachgewiesenem embolischen Verschluss der A. mesenterica superior gefunden wurde. Hier wurde eine PCT-Konzentration von 179 ng/ml ermittelt.

Dadurch wird unsere Hypothese, dass eine postoperative Störung der Darmperfusion mit einem weiteren Anstieg der PCT-Spiegel zusätzlich zu dem allgemein regulären Anstieg der postoperativen PCT-Werte verbunden ist, bekräftigt.

Erhöhte PCT-Spiegel nach kardiochirurgischen Eingriffen werden auch bei Patienten mit septischen Komplikationen gefunden (18). Unabhängig von der Ursache für den postoperativen Anstieg von Procalcitonin geht eine postoperative PCT-Erhöhung mit einer erhöhten Mortalität einher (69, 82). Durch unsere Studie können wir zeigen, dass NOMI mit einem signifikanten Anstieg der PCT-Werte verbunden ist. Dies könnte die bereits beschriebene Vorhersagekapazität des PCT für die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen erklären (7, 82, 167). Wir stellen daher die Hypothese auf, dass die erhöhte Mortalität bei Patienten mit hohen postoperativen PCT-Konzentrationen nach kardiochirurgischen Eingriffen durch zumindest teilweise nicht diagnostizierte NOMI erklärt werden könnte.

Um unsere Hypothese, dass eine gestörte Darmdurchblutung einen signifikanten Anstieg der PCT-Konzentration nach sich zieht, zu untermauern, wurde der Einfluss anderer Faktoren untersucht, die einen potenziellen Anstieg der postoperativen PCT-Werte verursachen könnten. Wir führten eine logistische Regressionsanalyse in Bezug auf patientenbezogene demographische Daten wie Alter und Geschlecht, Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, und Operationsparameter einschließlich EuroSCORE II oder die Operationsdauer durch. Die Analyse zeigte, dass der signifikante Anstieg der PCT-Werte unabhängig von all diesen Faktoren ist. Auch nach der Anpassung der vorher beschriebenen perioperativen Risikofaktoren für das Auftreten von NOMI wie der Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Katecholamingabe oder Arrhythmien (93) hatten Patienten mit einem postoperativen PCT-Wert größer als 6,6 ng/ml ein 20-fach höheres Risiko an einer NOMI zu erkranken als Patienten unterhalb dieses Schwellenwertes.

Folglich ist der beschriebene Anstieg der postoperativen PCT-Spiegel, zusätzlich zu den bereits beschriebenen regulären postoperativen erhöhten PCT-Spiegeln nach kardiochirurgischen Eingriffen, unabhängig mit der Entwicklung einer nicht-okklusiven mesenterialen Ischämie verbunden.

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten PCT-Werten und Mortalität konnten wir in der Gesamtpopulation, jedoch nicht in der NOMI-Gruppe zeigen, was jedoch auch der kleinen Gruppengröße von NOMI-Patienten geschuldet ist.

### **5.17 Klinische Relevanz der PCT-Bestimmung während der Studie**

Bis dato wird in unserer Klinik das C-reaktive Protein routinemäßig als Marker für Infektionen und Entzündungsreaktionen eingesetzt. Die PCT-Konzentrationen wurde für den Zeitraum der Studie nicht regulär, sondern nur bei den Patienten bestimmt, die in der Studie eingeschlossen waren. Dadurch hatten die PCT-Werte keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten. Ergo wurde auch die Indikation zur Durchführung einer Angiographie nicht anhand der PCT-Werte gestellt. Hierbei ist zusätzlich zu beachten, dass einige PCT-Werte erst nach Entlassung der Patienten bestimmt wurden. Somit hatte die Bestimmung der PCT-Werte keinen Einfluss auf die Diagnosestellung und Behandlung unserer Patienten, die einen klinischen Verdacht auf NOMI aufwiesen.

### **5.18 Inzidenz der NOMI**

Auffällig ist, dass in unserer Studie die Inzidenz der NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen um ein Vielfaches höher ist als die in der Literatur angegebenen 0,1 bis 2,2 % der Fälle (10, 110, 128, 132, 145, 233). Klotz et al. beschrieben 2001 ähnliche Beobachtungen in Bezug auf die Inzidenz der NOMI in ihrer Einrichtung, allerdings beriefen sie sich damals auf eine in der Literatur beschriebenen Inzidenz von 0,05 bis 0,1 % (132). Sie vermuten, dass die erhöhte Inzidenz mit einer frühen angiographischen Diagnosestellung erklärbar ist. Ob unsere Inzidenz von 9 % der Fälle mit dem zeitnahen Veranlassen einer Angiographie und der somit frühen Diagnosestellung zu erklären ist, kann nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings sieht man an den steigenden literarischen Angaben zu den Inzidenzen, dass die NOMI in der Vergangenheit eine wenig beachtete Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen darstellte und in den letzten 20 Jahren die Sensibilität der behandelnden Ärzte für das frühe Erkennen der NOMI und folglich schnelleres Handeln zu wachsen scheint, was eine durchaus positive Entwicklung widerspiegelt. Ergo rückt die NOMI immer mehr in das tägliche klinische Bewusstsein, was sich auch in einer positiven Entwicklung in Bezug auf die Prognose auswirken könnte. Weitere Studien sind allerdings notwendig, um die Pathophysiologie der NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen richtig zu verstehen.

### **5.19 Konsequenzen für den klinischen Alltag**

Die Identifikation von Patienten, die unter NOMI leiden, bleibt aufgrund unspezifischer Symptome und fehlender früher Biomarkern eine klinische Herausforderung für die behandelnden Ärzte. Obwohl klinische Parameter sowie perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen bereits evaluiert wurden, erfordert die definitive Diagnosestellung eine angiographische Bildgebung. Diese ist sowohl zeit- als auch kostenintensiv (175, 252). Auch wird eine Angiographie nicht bei allen Patienten, sondern nur bei den Fällen mit klinischem Verdacht durchgeführt. Hierbei ist der klinische Verdacht auf NOMI

umso wahrscheinlicher, je ausgeprägter die entsprechende klinische Symptomatik ist. Durch die oft unspezifischen Symptome der NOMI, die zusätzlich durch die häufig postoperative Analgosedierung der Patienten verschleiert werden, wird die klinische Verdachtsdiagnose auf NOMI nicht unwesentlich erschwert. Auch benötigt die Entwicklung ausgeprägter Symptome Zeit, die im Falle einer mesenterialen Ischämie mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung assoziiert ist. Hierbei darf nicht vergessen werden: je fortgeschrittener das Stadium, desto höher die Letalität. Die Messung der postoperativen PCT-Konzentrationen könnte hierbei helfen, die Zeit bis zur Verdachtsdiagnose NOMI zu verkürzen. Dies ist dadurch begründbar, dass die Kombination aus nur leichten Symptomen und einem signifikanten Anstieg von Procalcitonin bereits auf das Auftreten von NOMI hindeutet. Daher glauben wir, dass die postoperative Bestimmung der PCT-Werte die klinischen Parameter und perioperativen Risikofaktoren (93) für das Auftreten von NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen ergänzen würde. Die Identifizierung von Patienten mit NOMI oder einem hohen Risiko für das Auftreten von NOMI könnte dadurch schneller erfolgen, was eine raschere Therapieeinleitung nach sich ziehen würde. Dadurch könnte die hohe Mortalität der NOMI erheblich reduziert werden. Die Annahme, dass PCT zu dem Troponin T der Darmischämie werden könnte, würde durch die schnellere Diagnosestellung mit konsekutiver Reduzierung der Mortalität bestätigt werden, was einen erheblichen Fortschritt in der frühzeitigen Erkennung der NOMI darstellen würde. Leider erlaubt unsere Studie keine Bestätigung dieser Hypothese. Dies ist dadurch begründbar, dass das prognostische Potenzial der postoperativen PCT-Konzentrationen trotz des prospektiven Studiendesigns erst nach Abschluss der Studie bewertet wurde. Daher hatten die postoperativen Messungen der PCT-Spiegel keinen Einfluss auf die medizinischen Entscheidungen. Es sind weitere Studien erforderlich, um erhöhte postoperative PCT-Spiegel als entscheidender Faktor für die gezielte Befunderhebung bei klinischem Verdacht auf NOMI zu bewerten.

## **5.20 Limitationen der Studie**

Bei Verdacht auf NOMI wurden die Patienten einer Angiographie für die Diagnosestellung unterzogen, welche die Verdachtsdiagnose bestätigte (n = 78) oder ausschloss (n = 10). Limitiert wird die Studie durch die Tatsache, dass die Angiographie nicht systematisch bei allen Patienten durchgeführt wurde und somit auch die Patienten der Nicht-NOMI-Gruppe (n = 787) nicht angiographiert wurden. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich in der Nicht-NOMI-Gruppe klinisch inapparente Formen der NOMI befinden. Allerdings verstarb in der Kontrollgruppe kein Patient innerhalb der ersten zehn Tage nach Operation. Vier Patienten verstarben innerhalb 30 Tagen nach dem operativen Eingriff. Die geringe Gesamtmortalität von 1,2 % in der Kontrollgruppe macht das Auftreten von NOMI eher unwahrscheinlich.

Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass unsere Ergebnisse zwar einen Zusammenhang zwischen dem postoperativen Anstieg der PCT-Werte und dem Auftreten von NOMI zeigen, allerdings wurden sowohl die Entscheidungen als auch die Leistungsbewertung der Entscheidung von derselben Patientenpopulation bestimmt.

Zusätzlich erlaubt unser Studiendesign keinen grundlegenden Beweis (proof of principle), der die Interaktionsmechanismen von NOMI und erhöhten PCT-Werten erklärt.

Es bedarf weiterer Studien, um die pathophysiologische Rolle des Procalcitonins bei Patienten mit nicht-okklusiver mesenterialer Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen zu evaluieren.

### **5.21 Schlussfolgerung**

Die postoperativen PCT-Spiegel sind bei Patienten, die eine NOMI nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen entwickeln, signifikant höher als bei Nicht-NOMI-Patienten. Da dieser Anstieg des Procalcitonins zusätzlich zu dem erwarteten Anstieg nach einer Herzoperation auftritt, könnte die Bestimmung der postoperativen PCT-Spiegel ein hilfreicher Marker sein, um Patienten zu identifizieren, die ein Risiko haben, eine NOMI nach einem kardiochirurgischen Eingriff zu entwickeln.

Wir konnten bei den Verstorbenen der gesamten Studienpopulation signifikant erhöhte Procalcitoninspiegel ermitteln, für die verstorbenen NOMI-Patienten konnten wir dies nicht nachweisen.

Abschließend muss erwähnt werden, dass der klinische Nutzen der postoperativen PCT-Messungen zur frühen Identifizierung von Patienten, die nach kardiochirurgischen Eingriffen an NOMI erkranken, in prospektiven Interventionsstudien evaluiert werden sollte.



## 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, Nilsson TK, Bjorck M (2004) D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 91:991-994
3. 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.
4. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O (2008) Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 95:1245-1251
5. Acosta S, Nilsson T (2012) Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 33:355-361
6. Acosta-Merida MA, Marchena-Gomez J, Hemmersbach-Miller M, Roque-Castellano C, Hernandez-Romero JM (2006) Identification of risk factors for perioperative mortality in acute mesenteric ischemia. *World Journal of Surgery* 30:1579-1585
7. Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gaminan A, Kübler A (2000) Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 26:1259-1267
8. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou J-F, Spaulding C (2004) Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10:208-212
9. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SK (2009) Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 94:861-868
10. Allen KB, Salam AA, Lumsden AB (1992) Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 16:391-396
11. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM (1996) Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1:331-333
12. Al-Nawas B, Shah PM (1997) Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Med Res* 2:206-208
13. American Gastroenterological Association Medical Position Statement (2000) Guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 118:951-953.
14. American Gastroenterological Association (2000) AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterol* 118:954-968
15. Anonymous (1992) American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874

16. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ (1999) Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 83:602-607
17. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Célard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ (2000) Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 28:3171-3176
18. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515-518
19. Balog A, Ocsovszki I, Mandi Y (2002) Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett* 84:199-203
20. Barth KH, Scott WW, Harrington DP, Siegelman SS (1978) Abnormalities in the sequence of filling and emptying of mesenteric arteries and veins. *Gastrointest Radiol* 3:85-89
21. Becker KL, Nylén ES, Cohen R, Snider RH (1996) Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. *Principles of Bone Biology*, Academic Press Inc 1:471-494
22. Becker KL, Snider R, Nylén ES (2010) Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 159:253-264
23. Bensousan TA, Vincent F, Assicot M, Morin JF, Leclercq B, Escudier B, Nitenberg G (1997) Monokines, procalcitonin (ProCT) and opioid peptides course during a model of SIRS. *Shock* 8:47-48
24. Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ, Trentz O (eds) (1999) *Chirurgie. Studienausgabe der 3. Auflage*. Urban und Fischer, München Jena
25. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nylén E, Vittaz L, Lauret C, Modigliani E, Moretti JL, Cohen R (2003) Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 13:819-822
26. Bjornsson S, Bjorck M, Block T, Resch T, Acosta S (2011) Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 54:1734-1742
27. Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S (2008) Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 68:242-248
28. Boley SJ, Sprayregan S, Siegelmann SS, Veith FJ (1977) Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. *Surgery* 82:848-855
29. Bolko P, Manuszewska-Jopek E, Michalek K, Wasko R, Jaskula M, Sowinski J (2003) Efficacy of procalcitonin measurement in patients after total thyroidectomy due to medullary thyroid carcinoma. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 51:415-419

30. Bomberg H, Bierbach B, Flache S, Wagner I, Gläser L, Groesdonk HV, Menger MD, Schäfers H-J (2013) Endothelin and vasopressin influence splanchnic blood flow distribution during and after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145: 539-547
31. Bourcier S, Oudjit A, Goudard G, Charpentier J, Leblanc S, Coriat R, Gouya H, Dousset B, Mira J-P, Pène F (2016) Diagnosis of non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 6:112
32. Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, Schneider JR, Musson A, La Bombard FE, Cronenwett JL (1991) Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 14:780-786
33. Bracho-Blanchet E, Dominguez-Muñoz A, Fernandez-Portilla E, Zalles-Vidal C, Davila-Perez R (2017) Predictive value of procalcitonin for intestinal ischemia and/or necrosis in pediatric patients with adhesive small bowel obstruction (ASBO). *J Pediatr Surg* 52:1616-1620
34. Bracq S, Machason M (1993) Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS* 331:14-18
35. Brandt LJ, Boley SJ (1991) Nonocclusive mesenteric ischemia. *Annu Rev Med* 42:107-117
36. Braun F, Platz KP, Müller A (2005) Ischämie-Reperfusionsschaden bei Dünndarmtransplantation. *Transplantlinc* 11:29-43
37. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF (1998) Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intens Care Med* 24:888-892
38. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD (1999) Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *International Journal of Cardiology* 72:3-10
39. Brunkhorst FM, Wegscheider F, Forycki ZF, Brunkhorst R (2000) Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 26:148-152
40. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H (2020) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin* 115:37-109
41. Budgen SA, Coles C, Mills GD (2004) The potential role of procalcitonin in the emergency department management of febrile young adults during a sustained meningococcal epidemic. *Emergency Medicine Australasia* 16:114-119

42. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Ry D, Maier RV (1986) Multiple organ failure syndrome. *Arch Surg* 121:196-208
43. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C (1997) Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF $\alpha$  and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 23:218-224
44. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L (2004) Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 8:234-242
45. 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
46. 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
47. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L (1998) Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 26:664-672
48. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B (2006) Procalcitonin-guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 147:84-93
49. 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
50. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V (1994) Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 42:152-157
51. Chua AP, Lee KH (2004) Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infection* 48:303-306
52. Clark JA, Coopersmith CM (2007) Intestinal crosstalk: A new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 28:384-393
53. Clark RA, Gallant TE (1984) Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol* 142:555-562
54. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y (2004) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1166-1169

55. Cosse C, Sabbagh C, Browet F, Mauvais F, Rebibo L, Zogheib E, Chatelain D, Kamel S, Regimbeau JM (2015) Serum value of procalcitonin as a marker of intestinal damages: type, extension, and prognosis. *Surg Endosc* 29:3132-3139
56. 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
57. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC (2013) The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systemic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 20:1087-1100
58. D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JIS, Bauset R, Mathieu P, Doyle D (2013) Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 30:280-285
59. Danczyk RC, Landry GJ, Moneta GL (2013) Epidemiology and pathophysiology of mesenteric vascular disease 2013:323-327
60. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1605-1608
61. De Groot H (2005) Die Schädigung viszeraler Organe durch Ischämie und Reperfusion. Abläufe in pathogenetischen Netzwerken. *Zentralbl Chir* 130:202-212
62. Dehne MG, Sabotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G (2002) Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 28:535-542
63. Deitch EA (2012) Gut-origin sepsis: Evolution of a concept. *Surgeon* 10:350-356
64. De Jong PR, Gonzalez-Navajas JM, Jansen NJ (2016) The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Crit Care* 20:279
65. Derikx JPM, Luyer MDP, Heineman E, Buurman WA (2010) Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease. *World J Gastroenterol* 16:5272-5279
66. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25:607-613
67. Dietrich W (2000) Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol* 13:27-34
68. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo MG, Amato M (2004) Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr* 93:216-219

69. Dörge H, Schöndube FA, Dörge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ (2003) Procalcitonin is a valuable marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg* 51:322-326
70. Druml W (2018) Intestinaler Crosstalk. Der Darm als Motor des Multiorganversagens. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 113:470-477
71. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Bunkhorst R (1997) Usefulness of procalcitonin of differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 40:1250-1256
72. Eckstein H-H (2003) Die akute mesenteriale Ischämie. Resektion oder Rekonstruktion? *Chirurg* 74:419-431
73. Eker A, Malazac 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
74. Emile SH (2018) Predictive factors for intestinal transmural necrosis in patients with acute mesenteric ischemia. *World J Surg* 42:2364-2372
75. Ende N (1958) Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med* 258:879-881
76. Engelmann L, Gundelach K, Pilz U, Werner M (1996) Procalcitonin (PCT) and its relationship to endotoxin (ETX) in sepsis. *Intens Care Med* 22:333
77. Engelmann L (2006) Die Diagnose der Sepsis. *Intensivmedizin* 43:607-618
78. Ernst S, Luther B, Zimmermann N, Bohner H, Wilke R, Feindt P, Fürst G (2003) Current diagnosis and therapy of non-occlusive mesenteric ischemia. *Rofo* 175:515-523
79. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA (2009) Systemic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 33:1374-1383
80. 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
81. Fink MP (2003) Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 9:143-151
82. Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, Franke UFW, Wahlers T, Meier-Hellmann A (2003) Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:1276-1283
83. 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. *Interactive cardiovascular und thoracic surgery* 5:239-242
84. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24:1240-1242
  85. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K (2003) Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 29:1384-1389
  86. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, Wattré P (1995) High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. *Infection* 23:310-311
  87. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, Chidiac C, Mouton Y, Bohuon C, Wattré P (1997) Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *Journal of Infection* 35:41-46
  88. Goris RJA (1991) Pathophysiology of multi-organ failure - an overview. *Clint Int Care* 2:5-15
  89. Gosh 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
  90. Grace P (1994) Ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery* 81:637-647
  91. Gramm H-J, Dollinger P, Beier W (1995) Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. *Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. Chir Gastroenterol* 11:51-54
  92. Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF (2001) Ischemic bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 30:445-473
  93. Groesdonk HV, Klingele M, Schlempp S, Bomberg H, Schmied W, Minko PM, Schäfers H-J (2013) Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:1603-1610
  94. Groesdonk H, Raffel M, Speer T, Bomberg H, Schmied W, Klingele M, Schäfers H-J (2015) Elevated endothelin-1 level is a risk factor for nonocclusive mesenteric ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149:1436-1442
  95. Großmann S, Schroll S, Pfeifer M (2020) Procalcitonin in the intensive care unit. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 29:1-8
  96. Halm MA (1996) Acute gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 5:109-118
  97. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396-402

98. Hasan S, Ratnatunga C, Lewis CT, Pillai R (2004) Gut ischaemia following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 3:475-478
99. Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby M, Murdoch IA (1997) Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure. *Lancet* 350:1749-1750
100. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, Juillien G, Lvovschi V-E, Salehabadi S, Lidove O, Wolff M, Bernard M, Chollet-Martin S, Riou B (2008) Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med* 34:1377-1383
101. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (eds) (2008) *Duale Reihe Chirurgie. 3.Auflage.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
102. Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G, Lestin F (1998) Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 44:659-670
103. Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ (1998) Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 89:93-104
104. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ (2015) The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systemic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 21:474-481
105. Hoffmann WD, Natanson C (1993) The role of endotoxin in bacterial shock. In: Vincent J-L (ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine 1993.* Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 49-63
106. Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, Amradee S, Chullawichit S, El Menyawi I, Burgmann H (1998) Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 59:860-863
107. Holmes JH, 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
108. Hornemann F (1911) Beitrag zur Frage über die Bakteriendurchlässigkeit der Schleimhaut des Magendarmkanals. *Z Hyg* 64:39-67
109. Huddy SPJ, Joyce WP, Pepper JR (1991) Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Surg* 78:293-296
110. Huwer H, Winning J, Straub U, Isringhaus H, Kalweit G (2004) Clinically diagnosed nonocclusive mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass: retrospective study. *Vascular* 12:114-120
111. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer AJ (2002) Circulating procalcitonin and cleavage products in septicemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinology* 147:727-731



112. Izbicki JR, Schneider CG, Kastl S (2003) Partielle Ischämien. *Der Chirurg*. 74:413-418
113. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT, Bell HH, Habener JF (1981) Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem* 256:2803-2807
114. Jakob SM, Ensinger H, Takala J (2001) Metabolic changes after cardiac surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4:149-155
115. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M (2006) Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 34:2596-2602
116. Johnson AH, Nielsen R (1984) Correlation between cAMP in isolated frog skin epithelium and stimulation of sodium transport and osmotic water flow by antidiuretic hormone and phosphodiesterase inhibitors. *Gen Comp Endocrinol* 54:144-153
117. Jungblut R (2003) Der diagnostische Stellenwert des Mehrschicht-Spiral-CT bei Patienten mit Verdacht auf Darmischämie. Medizinische Dissertation, Humanmedizin. Humboldt-Universität, Berlin
118. Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ (1992) Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 72:157-182.
119. Kaleya RN, Boley SJ (1992) Acute mesenteric ischemia: an aggressive diagnostic and therapeutic approach. *Can J Surg* 35:613-623.
120. 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
121. 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
122. Kang H, Manasia A, Rajamani S, Rajaram S-S, Hannon E, Lu Y, Oropello JM, Benjamin E (2002) Intravenous iloprost increases mesenteric blood flow in experimental acute nonocclusive mesenteric ischaemia. *Crit Care Med* 30:2528-2534
123. Karabulut K, Gül M, Dündar ZD, Cander B, Kurban S, Toy H (2011) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and phosphorus in acute mesenteric ischemia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 17:193-198
124. Karwowski J, Arko F (2004) Surgical management of mesenteric ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* 7:151-154
125. Kazui T, Yamasaki M, Abe K, Watanabe S, Kawazoe K (2012) Non-obstructive mesenteric ischemia: a potentially lethal complication after cardiovascular surgery: report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 18:56-60

126. Kiriyaama Y, Nomura Y, Tokumitsu Y (2002) Calcitonin gene expression induced by lipopolysaccharide in the rat pituitary. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:1380-1384
127. 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
128. Kiyonaga N, Yasuda T, Yonemitsu T, Nagaoka M, Oryoji T, Nakahara M, Okayama N, Kikuchi T, Imabayashi T, Kakihana Y, Kanmura Y (2010) Nonocclusive mesenteric ischemia following cardiothoracic surgery. *Crit Care* 14:128
129. Klar E, Rahmanian PB, Bücken A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B (2012) Acute mesenteric ischemia – a vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int* 109:249-256
130. Klingele M, Bomberg H, Poppleton A, Minko P, Speer T, Schafers H-J, Groesdonk HV (2015) Elevated procalcitonin in patients after cardiac surgery: a hint to nonocclusive mesenteric ischemia. *Ann Thorac Surg* 99:1306-1312
131. Klingele M, Bomberg H, Schuster S, Schafers H-J, Groesdonk HV (2016) Prognostic value of procalcitonin in patients after elective cardiac surgery: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 6:116
132. 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
133. 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
134. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H (2005) Intestinal malperfusion in critical care patients. *Anaesthesist* 54:41-48
135. Knichwitz G, Kruse C (2014) Ischämische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. In: Van Aken HK, Reinhardt K, Welte T, Wigand M (eds) *Intensivmedizin*. 3.Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York pp 928-932
136. 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
137. Kortmann B, Klar E (2005) Recognizing acute mesenteric ischaemia too late: reasons and diagnostic approach from a surgical point of view. *Zentralbl Chir* 130:223-226
138. Krämer SC, Görlich J, Oertel F, Scheld HH, Heindel W (2003) Non-occlusive mesenteric ischemia. *Rofo* 175:1177-1183.
139. Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmeister W (2001) Procalcitonin following elective partial liver resection – origin from the liver? *Acta Anaesthesiol Scand* 45:1162-1167

140. Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmeyer W (2003) Hepatic ischemia-perfusion syndrome after partial liver resection (LR): hepatic venous oxygen saturation, enzyme pattern, reduced and oxidized glutathione, procalcitonin and interleukin-6. *Exp Toxic Pathol* 54:423-431
141. Kulacoglu H, Kocarkek Z, Moran M, Kulah B, Atay C, Kulacoglu S, Ozmen M, Coskun F (2005) Diagnostic value of blood D-dimer level in acute mesenteric ischaemia in the rat: an experimental study. *Asian J Surg* 28:131-135
142. Lange H, Jackel R (1994) Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* 160:381-384
143. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS (1984) The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett* 167:93-97
144. Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchetti 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
145. Lim JY, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW (2017) Risk factor analysis for nonocclusive mesenteric ischemia following cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)* 96:e8029
146. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B (2002) In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 144:5578-5584
147. Lock G, Scholmerich J (1995) Non-occlusive mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterol* 42:234-239
148. Lock G (2002) Die akute mesenteriale Ischämie - häufig übersehen und häufig letal. *Med Klin* 97:402-409
149. Loebe M, Lociewski S, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R (2000) Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in openheart surgery – first results of the procalcitonin in heart surgery study (ProHearts). *Intensive Care Med* 26:193-198
150. Luckner G, Jochberger S, Mayr VD, Knotzer H, Pajk W, Wenzel V, Friesenecker B, Lorenz I, Dünser MW (2006) Vasopressin as adjunct vasopressor for vasodilatory shock due to non-occlusive mesenteric ischemia. *Anaesthesist* 55:283-286
151. Luther B, Balzer K, Böckler D, Bürger T, Debus S, Eckstein H-H, Florek A, Henning G, Hoffmann G, Hupp T, Imig H, Lang W, Langkau GH, Mickley V, Noppeney T (2008) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG): Akuter Intestinalarterienverschluss

152. Mallick ICH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM (2004) Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Digestive diseases and sciences* 49:1359-1377
153. Mangi AA, Christison Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL (2005) Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg* 241:895-901
154. Markogiannakis H, Memos N, Messaris E, Dardamanis D, Larentzakis A, Papanikolaou D, Zografos GC, Manouras A (2011) Predictive value of procalcitonin for bowel ischemia and necrosis in bowel obstruction. *Surgery* 149:394-403
155. Marshall JC, Christou NV, Meakins L (1993) The gastrointestinal tract. The undrained abscess of multiple organ failure. *Ann Surg* 218:111-119
156. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R (2000) Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49:57-61.
157. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M (2014) Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg* 101:232-238
158. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, Giannakakis T, Karatzas S, Diamanti-Kandarakis E, Baltopoulos G (2007) Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem* 40:336-342
159. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J (1997) Procalcitonin – Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Biochem* 35:597-601
160. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24:680-684
161. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schmidt J, Harig F, von der Emde J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin and C-reactive protein after cardiothoracic surgery with and without extracorporeal circulation. *British Journal of Anaesthesia* 80:79
162. Meisner M (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Med* 3:45-50
163. Meisner M (1999) Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. *J Lab Med* 23:263-272

164. Meisner M (ed) (2000) Procalcitonin (PCT) Ein neuer, innovativer Infektionsparameter. Biochemische und klinische Aspekte. 3.Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
165. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K (2000) The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intens Care Med* 26:212-216
166. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K (2001) The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 18:79-87
167. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnevar R, Bredle D, Tschaikowsky K (2002) Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with non-infectious and infectious postoperative complications. *Intensive Care Med* 28:1094-1102
168. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H (2003) Induction of procalcitonin and inflammatory cytokines in an anhepatic baboon shock model. *Shock* 19:187-190
169. Meisner M (ed) (2010) Procalcitonin – Biochemie und klinische Diagnostik. 1.Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen
170. Meisner M (2014) Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 34:263-273
171. Memet O, Zhang L, Shen J (2019) Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med* 7:394
172. Merle C, Lepouse C, De Garine A, Frayssinet N, Leymarie F, Leon A, Jolly D (2004) Surgery for mesenteric infarction: prognostic factors associated with early death within 72 hours. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:734-741
173. 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
174. Mimos O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K (1998) Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 24:185-188
175. Minko P, Groesdonk HV, Stroeder J, Miodek J, Graeber S, Bucker A, Schäfers H-J, Katoh M (2012) A scoring system for the assessment of angiographic findings in non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI). *Rofo* 184:805-809
176. 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

177. Mittal R, Coopersmith CM (2014) Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 20:214-223
178. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M (2003) Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 52:210-217
179. Moneta GL, Misbach GA, Ivey TD (1985) Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Surg* 149:648-650
180. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J (1999) Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 27:34-35
181. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, Schmitt W, Gross WL (1998) Elevated procalcitonin levels in active Wegeners granulomatosis. *J Rheumatol* 25:1531-1533
182. Morath C, Sis J, Haensch MG, Zeier M, Andrassy K, Schwenger V (2007) Procalcitonin as a marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant* 22:2701-2704
183. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A (2002) Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 48:263-270
184. Morrison DC, Ulevitch RJ (1978) The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol* 93:527-617
185. Moya F, Nieto A, R-Candela JL (1975) Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochemie* 55:407-413
186. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28:977-983
187. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:396-404
188. Neely AN, Fowler LA, Kagan RJ, Warden GD (2004) Procalcitonin in pediatric burn patients: an early indicator of sepsis? *J Burn Care Rehabil* 25:76-80
189. Newman TS, Magnuson TH, Ahrendt SA, Smith-Meek MA, Bender JS (1998) The changing face of mesenteric infarction. *Am Surg* 64:611-616
190. Niederhäuser U, Genoni M, von Segesser LK, Brühlmann W, Turina MI (1996) Mesenteric ischemia after a cardiac operation: conservative treatment with local vasodilation. *Ann Thorac Surg* 61:1817-1819

191. 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
192. Nilsson J, Hansson E, Andersson B (2013) Intestinal ischemia after cardiac surgery: Analysis of a large registry. *J Cardiothorac Surg* 8:156
193. Nishikura T (1999) Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Int Care Med* 25:1031
194. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:498-505
195. Nylén ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A (1997) Effect of classic heat-stroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 25:1362-1365
196. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelgesang H, Reinhart K (1996) Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Intens Care* 7:46
197. Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelgesang H, Reinhart K (1996) Procalcitonin is higher in non-survivors during the clinical course of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intens Care Med* 22:A245
198. Oberhoffer M, Vogelgesang H, Jäger L, Reinhart K (1999) Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicates intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 14:29-33
199. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelgesang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K (1999) Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 134:49-55.
200. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K (1999) Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of TNF- $\alpha$  and IL-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 27:1814-1818
201. O'Grady NP, Barie PS, Barlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, Masur H (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36:1330-1349
202. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM (1994) Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 57:1193-1199

203. Ohri SK, Bowles CW, Mathie RT, Lawrence DR, Keogh BE, Taylor KM (1997) Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg* 64:163-170
204. Ohri SK, Velissaris T (2006) Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. *Perfusion* 21:215-223
205. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, Kimura H, Morikawa A (2004) Serum procalcitonin concentrations in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 48:199-205
206. Paes E, Vollmar JF, Hutschenreiter S, Schoenberg MH, Kübel R, Schölzel E (1990) Diagnostik und Therapie des Mesenterialinfarktes. *Chir Gastroenterol* 6:475-480
207. Parks DA, Granger DN (1986) Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 250:G749-G753
208. Paudel M, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A (2020) Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci* 17:332-337
209. Perugini RA, Orr RK, Porter D, Dumas EM, Maini BS (1997) Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients. *Arch Surg* 132:352-357
210. Petitjean S, Bohuon C, Assicot M (1994) Étude de l'immunoréactivité calcitonine-like au cours des processus infectieux. *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée* 9:302-307
211. Petitjean S, Mackensen A, Engelhardt R, Bohuon C, Assicot M (1994) Induction de la procalcitonine circulante après administration intraveineuse d'endotoxine chez l'homme. *Act Pharm Biol Clin* 1:265-268
212. Piton G, Capallier G (2016) Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 22:152-160
213. Praes HL, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, Suffredini AF (2001) Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 184:373-376
214. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V (2003) Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 22:963-968
215. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, Ausina V (2004) Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:136-138
216. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, Cambaroudis A, Panesar S, Kinross J, Tekkis P, Darzi A (2006) Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg* 30:1713-1721



217. Redl H, Schlag G, Tögel E, Assicot M, Bohuon C (2000) Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis.: relationship to cytokines and neopterin. *Crit Care Med* 28:3659-3663
218. Redl H, Schiesser A, Tögel E, Assicot M, Bohuon C (2001) Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock* 16:25-27
219. Reinhart K, Brunkhorst FM, Knoch H-G, Gerlach H, Gründling M, Kreyman G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Stüber F, Quintel M, Ragaller M, Roissant R, Weiler N, Welte T, Werde K (2006) Diagnose und Therapie der Sepsis. *Clin Res Cardiol* 95:429-454
220. Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Högby B (1995) Procalcitonin – ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. *Chir Gastroenterol* 11:47-50
221. Resch B, Gusenleitner W, Müller W (2003) Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 22:475-476
222. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304-377
223. Richter H, Hain B (1976) Klinik und Diagnostik des akuten Verschlusses der oberen Mesenterialarterie. *Chirurg* 47:276-279
224. Ritz JP, Germer CT, Buhr HJ (2005) Prognostic factors for mesenteric infarction: multivariate analysis of 187 patients with regard to patient age. *Ann Vasc Surg* 19:328-334
225. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock Utine JG (1987) Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 93:832-837
226. 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
227. Rodriguez R, Robich MP, Plate JF, Trooskin SZ, Selke FW (2010) Gastrointestinal complications following cardiac surgery: A comprehensive review. *J Card Surg* 25:188-197
228. Rossi M, Spanga G, Mazzone M, Valenza V, Guarneri S, Portale G, Carbone L, Ghatta 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
229. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Peiker G, Reinhart K (2000) Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis of septic abortion. *Z Geburtshilfe Neonatol* 204:34-38

230. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, Deigner HP, Reinhardt K (2001) Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 16:109-112
231. Sachse C, Dressler F, Henkel E (1998) Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clinical Chemistry* 44:1343-1344
232. Sachse C, Machens HG, Felmerer G, Berger A, Henkel E (1999) Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 20:354-360
233. Sato H, Nakamura M, Uzuka T, Kondo M (2018) Detection of patients at high risk for nonocclusive mesenteric ischemia after cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Surg* 13:115
234. Schellekens DHSM, Reisinger KW, Lenaerts K, Hadfoune M, Olde Damink S, Buurman WA, Dejong CHC, Derikx JPM (2018) SM22 a plasma biomarker for human transmural intestinal ischemia. *Ann Surg* 268:120-126
235. Schindler G, Bruch HP (1991) Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie der nicht-okklusiven Darmischämie (NOD). *Rofo* 155:123-127
236. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM (2004) Systemic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *British Journal of Surgery* 91:17-27
237. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller S (2010) Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8:575-587
238. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, Runyon MS, Self WH, Courtne DM, Nowak RM, Gaieski DF, Ebmeyer S, Johannes S, Wiemer JC, Schwabe A, Shapiro NI (2017) Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med* 45:781-789
239. Schutz A, Eichinger W, Breuer M, Gansera B, Kemkes BM (1998) Acute mesenteric ischemia after open heart surgery. *Angiology* 49:267-273
240. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K (1998) CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 26:274-276
241. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C (2006) Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 24:123-128
242. Shimetani N, Shimetani K, Mori M (2001) Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand J Clin Lab Invest* 61:567-574

243. Siegelman SS, Sprayregen S, Boley SJ (1974) Angiographic diagnosis of mesenteric arterial vasoconstriction. *Radiology* 112:533-542
244. Silomon M, Bach F, Ecker D, Graeter T, Grundmann U, Larsen R (1999) Procalcitonin nach extrakorporaler Zirkulation. Synthese im Splanchnikusgebiet? *Anaesthesist* 48:395-398
245. Spotnitz WD, Sanders RP, Hanks JB, Nolan SP, Tribble CG, Bergin JD, Zacour RK, Abbott RD, Kron IL (1995) General surgical complications can be predicted after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 221:489-497
246. Stahl K, Busch M, Maschke SK, Schneider A, Manns MP, Fuge J, Wiesner O, Meyer BC, Hoepfer MM, Hinrichs JB, David S (2020) A retrospective analysis of nonocclusive mesenteric ischemia in medical and surgical ICU patients: clinical data on demography, clinical signs, and survival. *J Intensive Care Med* 35:1162-1172
247. Stähler M, Überfuhr P, Reichart P, Hammer C (1997) Differentialdiagnostik der Abstoßungsreaktion und Infektion bei herztransplantierten Patienten: neue Wege mit Zytokinen und Procalcitonin als Marker. *Transplantationsmedizin* 9:44-50
248. Stöckmann H, Roblick UJ, Kluge N, Kunze U, Schimmelpenning H, Kujath P, Müller G, Bruch HP (2000) Diagnosis and therapy of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI). *Zentrabl Chir* 125:144-151
249. Sun DL, Cen Y-Y, Li S-M, Li W-M, Lu Q-P, Xu P-Y (2016) Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Sci Rep* 6:34371
250. Thuijls G, van Wijck K, Grootjans J, Derikx JPM, van Bijnen AA, Heineman E, Dejong CHC, Buurman WA, Poeze M (2011) Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann Surg* 253:303-308
251. Toikka P, Irtala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O (2000) Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:598-602
252. 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
253. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, van Heerden JA (1994) Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg* 167:553-557
254. Ulrich D, Noah EM, Pallua N (2001) Plasma-endotoxin, Procalcitonin, C-reaktives Protein und Organfunktionen bei Patienten mit schweren Brandverletzungen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 33:262-266
255. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper ED, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EMS, van Dissel JT

- (2010) Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 14:R206
256. 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
257. Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N (1998) Procalcitonin – a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 24:745-750.
258. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL (1997) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112:676-692
259. Weiss G, Lippert H, Meyer F (2012) Successful management of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) – case report. *Pol Przegl Chir* 84:214-218
260. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Müller B, Li Q, Tamarkin L, White JC (2000) Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000;14:73-78
261. Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR (2003) CT of acute bowel ischemia. *Radiology* 226:635-650
262. Wilson C, Gupta A, Gilmour DG, Imrie CW (1987) Acute superior mesenteric ischaemia. *Br J Surg* 74:279-281
263. Wolf AM, Henne-Bruns D (2003) Mesenteric ischemia. *Surgical epidemiology – when to take it into consideration?* *Chirurg* 74:395-398
264. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-415
265. Yang K, Wang W, Zhang W-H, Chen X-L, Zhou J, Chen X-Z, Zhang B, Chen Z-X, Zhou Z-G, Hu J-K (2015) The combination of D-dimer and peritoneal irritation signs as a potential indicator to exclude the diagnosis of intestinal necrosis. *Medicine (Baltimore)* 94:e1564
266. Yang S, Fan X, Ding W, Liu B, Meng J, Wang K, Wu X, Li J (2014) D-dimer as an early marker of severity in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis. *Medicine (Baltimore)* 93:e270
267. Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilic U, Ozal E, Kuralay E, Bingol H, Oz BS, Tatar H, Ozturk OY (1996) Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:763-767
268. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M, Buderer NF, Habib RH (2000) Predictors of gastrointestinal complications. *Tex Heart Inst J* 27:93-99

269. 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
270. Zulauf N, Passek K, Wanke E, Oremek GM (2021) Procalcitonin (PCT) - a biomarker in the diagnostics of sepsis. *Zbl Arbeitsmed* 71:29-31

## 7 Anhang

Tabelle 5: Erhobene patientenbezogene Daten und Parameter

Daten/Parameter	Beschreibung
<b>Demographie:</b>	
Geschlecht	Geschlecht der Patienten (m/w)
Alter	Alter in Jahren (a)
Gewicht	Gewicht in Kilogramm (kg)
Größe	Größe in Zentimeter (cm)
EuroSCORE	EuroSCORE in absoluten Werten
Ejektionsfraktion	Ejektionsfraktion in Prozent (%)
NYHA-Klasse	NYHA-Klasse in absoluten Werten
Sinus-Rhythmus	Sinusrhythmus bei Aufnahme im Krankenhaus
Arterielle Hypertonie	Systolischer Blutdruck > 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg
Karnofsky-Index	Karnofsky-Index in absoluten Werten
Raucher	Aktiver Raucher bei Aufnahme im Krankenhaus (ja/nein)
Pack Years	Zigaretenschachtel /Tag x Jahre als Raucher
<b>Komorbidität:</b>	
Koronare Herzkrankheit	Bestätigt durch Herzkatheter (ja/nein)
Vitium	Alle Herzklapenerkrankungen, mit chirurgischer Indikation (ja/nein)
Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	Bestätigt durch Angiographie (ja/nein)
Pulmonale Hypertonie	Pulmonal-arterieller Mitteldruck > 25 mmHg in Ruhe, > 30 mmHg nach körperlicher Aktivität (ja/nein)
COPD	GOLD $\geq$ 2 (ja/nein)
Niereninsuffizienz	eGFR < 60 ml/ml (ja/nein)
Hämodialyse	Terminale Niereninsuffizienz mit Dialyse (ja/nein)
Malignität	Alle invasiven Neoplasien (ja/nein)
Zustand nach Apoplex	Zustand nach Apoplex mit Residuen (ja/nein)
Insulinabhängiger Diabetes mellitus	Insulinabhängiger Diabetes mellitus (ja/nein)
<b>Medikation:</b>	
Beta-Blocker	Alle Beta-Blocker-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
ACE-Hemmer	Alle ACE-Hemmer-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
AT-1-Blocker	Alle AT-1-Blocker-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
Calciumantagonisten	Alle Calcium-Antagonisten-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
Diuretika	Alle Diuretika-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
Acetylsalicylsäure	Alle Acetylsalicylsäure-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
Marcumar	Alle Marcumar-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
Amiodaron	Alle Amiodaron-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
Statine	Alle Statin-Therapien seit mind. 4 Wochen vor Op
<b>Intraoperative Parameter:</b>	
<b>Operationsverfahren:</b>	
CABG-Operationen	Alle Koronaren Bypass-Operationen mit HLM (ja/nein)
Klappenoperationen	Alle Herzklappenoperationen mit HLM (ja/nein)
Pulmonale Thromboendarterektomie	Pulmonale Thrombarterektomie (ja/nein)
Kombinationseingriff	Alle Kombinationseingriffe am Herzen mit HLM (ja/nein)
Re-Eingriff	Alle Re-Eingriffe am Herzen mit HLM (ja/nein)
Operationszeit	Operationszeit in Minuten (min)
HLM-Zeit	Herz-Lungen-Maschinenzeit in Minuten (min)
Aortenklammzeit	Aortenklammzeit in Minuten (min)
Kreislaufstillstand-Zeit	Kreislaufstillstand Zeit in Minuten (min)

<b>Daten/Parameter</b>	<b>Beschreibung</b>
Postoperative Parameter:	
IABP-Therapie	Postoperative Notwendigkeit für IABP (ja/nein)
Verlust des Sinus-Rhythmus	Verlust des Sinus-Rhythmus für mehr als 6 Stunden (ja/nein)
Blutverlust postoperativ	Blutverlust absolut in Milliliter (ml)
Rethorakotomie bei Blutung	Notwendigkeit für Rethorakotomie bei Blutung (ja/nein)
Blutkonserven	Anzahl (n) der Blutkonserven
Levosimendan-Therapie	Postoperative Notwendigkeit für Levosimendan-Therapie (ja/nein)
Noradrenalin-Therapie	Postoperative Notwendigkeit für Noradrenalin-Therapie in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Serum Laktat	Postoperatives Serum Laktat in mmol
Base Excess (BE)	Postoperativer Base-Excess-Wert
pH-Wert	Postoperativer pH-Wert
Diurese in den ersten 24 h	Postoperative Diurese in Milliliter (ml)
Diurese in den ersten 24 h (ml/kg/h)	Postoperative Diurese in Milliliter(ml)/Kilogramm(kg)/Stunde(h)
Outcome:	
Mechanische Beatmung	Zeit der mechanischen Beatmung in Stunden (h)
Dialyse	Notwendigkeit einer Dialyse nach akutem Nierenversagen (ja/nein)
Tage auf ICU	Tage auf ICU in Tagen (d)
Tage auf IMC	Tage auf IMC in Tagen (d)
Tage im Krankenhaus	Tage im Krankenhaus in Tagen (d)
30-Tage-Mortalität	30-Tage-Mortalität (ja/nein)

EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA = New York Heart Association, COPD = Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, CABG = Koronarer Bypass, HLM = Herz-Lungen-Maschine, IABP = Intraaortale Ballonpumpe, ICU = Intensive Care Unit, IMC = Intermediate Care, GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, eGFR = Effektive Glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 6: Scoringsystem für die Analyse des Schweregrads der NOMI (nach 174)

Die Gesamtpunktzahl resultiert aus der Summe der einzelnen Kategorien. Die Diagnose NOMI steht ab einem Wert  $\geq 1$ .

Kriterien / Score	Beschreibung
<b>Gefäßspasmen/Kalibersprung</b>	
0: Keine	Hauptstamm, Segmentarterien und Gefäßarkaden normal
1: Leicht	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 leicht konstringiert
2: Mittel	Hauptstamm z. T. mitbetroffen, mehrere Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden konstringiert
3: Schwer	Hauptstamm, Segmentarterien und/oder Gefäßarkaden komplett enggestellt, z. T. nicht mehr erkennbar
<b>Kontrastmittelrückstrom in die Aorta</b>	
0: Keinen	Keinen Rückstrom
1: Leicht	Kontrastmittelschweif in der Aorta
2: Viel	Aortogramm
<b>Kontrastierung des Darmparenchyms</b>	
0: Keine Ausfälle	Homogene Kontrastierung des Darms
1: Vereinzelte Ausfälle	Inhomogene Kontrastierung des Darms
2: Komplette Ausfälle	Keine Kontrastierung des Darms
<b>Gebälte Darmschlingen</b>	
0: Keine	Einzelne luftgefüllte Darmschlingen $\leq 3$
1: Leicht	$> 3$ luftgefüllte Darmschlingen, noch vereinzelt Darmanteile mit fehlender Gasfüllung
2: Stark	Ubiquitär geblähte Darmschlingen
<b>Kontrastierung der mesenterialen Venen</b>	
0: Normal	$< 8$ Sekunden
1: Leicht verzögert	9–12 Sekunden
2: Verzögert	$> 13$ Sekunden
<b>Einteilung der Schweregrade</b>	
Keine	0
Leicht (Grad 1)	1–5
Mittel (Grad 2)	6–7
Schwer (Grad 3)	8–11



## 8 Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Elevated procalcitonin in patients after cardiac surgery: a hint to nonocclusive mesenteric ischemia.

Klinge M, Bomberg H, Poppleton A, Minko P, Speer T, Schäfers HJ, Groesdonk HV.

Ann Thorac Surg. 2015 Apr;99(4):1306-12.

Prognostic value of procalcitonin in patients after elective cardiac surgery: a prospective cohort study.

Klinge M, Bomberg H, Schuster S, Schäfers HJ, Groesdonk HV.

Ann Intensive Care. 2016 Dec;6(1):116.

Poster Session:

Serum concentrations of procalcitonin after cardiac surgery: a marker of fast track failure?

M. Klinge, S. Schuster, H. Bomberg, D. Bandner-Risch, H.-J. Schaefer, H.V. Groesdonk

24th Annual Congress Berlin, Germany 1-5 October 2011.

## 9 Danksagung

Wissenschaftliche Arbeiten entstehen immer in einem Zusammenspiel von Vielen. Hiermit bedanke ich mich bei allen Personen, die mich bei der Entwicklung und Vollendung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Schäfers, meinem Betreuer und Erstberichterstat-ter. Er stand mir jederzeit mit seinem herausragenden Expertenwissen und seiner Geduld zur Seite. Des Weiteren danke ich all denen, die an der Durchführung und Auswertung die-ser Studie beteiligt waren. Besonderer Dank gilt hier Herrn Dr. Hagen Bomberg. Auch danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen, die für die Probengewinnung, Verarbeitung und Da-tenerhebung zu jeder Tageszeit präsent waren. Vielen Dank auch an die Pflegekräfte der herzchirurgischen Normal- und Intensivstation, die unser Team immer herzlich aufgenom-men haben. Zu nennen sind natürlich auch die zahlreichen Patienten, ohne die diese Studie gar nicht erst möglich gewesen wäre.

Und nicht zuletzt bedanke ich mich bei all den Menschen aus meinem persönlichem Umfeld, die mich in der anstrengenden Zeit der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben. Zu nen-nen sind hier insbesondere meine Eltern, mein Partner und meine Freunde. Danke, dass ihr jederzeit an mich geglaubt und mich unterstützt habt.

„Per aspera ad astra“

Quelle unbekannt

## **10 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 20.09.2023  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger  
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals