Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) – Assoziation mit der Verwendung differenter Vasokonstriktoren in der Herzchirurgie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Jana Schülke

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich der Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter/in: Prof. Dr. med. Bernd Niemann
Gutachter/in: Prof. Dr. med. Rainer Schulz

Tag der Disputation: 13.06.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 4
1.1 NOMI – Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie 4
1.1.1 Anatomie und Pathophysiologie 4
1.1.2 Epidemiologie 5
1.1.3 Klinik 5
1.1.4 Diagnose 6
1.1.5 Risikofaktoren 8
1.1.6 Therapie 9
1.1.7 Mortalität und Prognose 10
1.1.8 Laktat 10
1.2 Vasopressin 12
1.2.1 Anatomie und Physiologie 12
1.2.2 Klinische Anwendung von Vasopressin 13
1.3 Hypothese und Fragestellungen der Dissertation 15
2 Statistische Methoden 16
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv 16
2.2 Ethikvotum 16
2.3 Methodik 16
2.4 Statistische Analyse 18
3 Ergebnisse 20
4 Diskussion 26
4.1 Beurteilung der Vasopressortherapie als Risikofaktor der NOMI 26
4.2 Beurteilung weiterer Risikofaktoren der NOMI 30
4.3 Beurteilung des Risikomarkers Laktat 31
4.4 Studienlimitationen 33
4.5 Ausblick 34
5 Zusammenfassung 36
6 Literaturverzeichnis 37
7 Anhang 42
7.1 Abkürzungsverzeichnis 42
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 44
7.2.1 Tabellen 44
7.2.2 Abbildungen 44
8 Publikationsverzeichnis 45
9 Ehrenwörtliche Erklärung 46
10 Danksagung 47

1 Einleitung

1.1 NOMI – Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie

1.1.1 Anatomie und Pathophysiologie

Die Blutversorgung des Dick- und Dünndarms wird ab der Flexura duodenojejunalis bis zur linken Kolonflexur von der Arteria mesenterica superior (AMS) übernommen. Die Arteria mesenterica inferior übernimmt ab der Flexura coli sinistra bis zum Rektum die weitere Versorgung. Zusätzlich bestehen zwischen den Ästen der Aorta abdominalis Anastomosen, welche eine alternative Blutversorgung bieten können.[1] Dazu gehören u.a. der pankreatikoduodenale Kurzschluss zwischen Truncus coeliacus und A. mesenterica superior und die Riolan- und Drummond-Anastomosen zwischen A. mesenterica superior und inferior.[2] Dadurch ist eine große Variabilität der Blutversorgung aus den unterschiedlichen Ästen möglich.[2]

Bei langsam fortschreitender Arteriosklerose jenes Versorgungsgebietes kann eine Minderperfusion durch die Kollaterale verhindert werden und eine Symptomatik tritt meist nicht auf. Bei einem akuten Auftreten einer Minderperfusion aufgrund verschiedener Ursachen kann es jedoch zu einer Darmischämie kommen, der sogenannten akuten mesenterialen Ischämie (AMI).[3]

Die AMI wird in zwei Formen unterteilt:

1. die okklusive mesenteriale Ischämie (OMI), welche ätiologisch durch arterielle Embolien, Thrombosen oder auch Aortenaneurysmen zu erklären ist,

2. die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI).[3]

Zuerst beschrieben wurde die NOMI bereits 1958 von Norman Ende[4], doch bis heute ist die Pathogenese der NOMI nicht endgültig geklärt.[5]

Bei der NOMI handelt es sich um eine Minderperfusion im Bereich des Darms.[1] Diese Minderperfusion entsteht wahrscheinlich durch systemisch verlangsamten Blutfluss mit einhergehender Vasokonstriktion, Vasospasmen oder erhöhtem intraabdominellen Druck, welche zu einer Gefäßverengung führen und somit die Zirkulation des mesenterialen Blutes vermindern oder gar verhindern.[6–8]

Trotz der großen Resilienz der intestinalen Durchblutung gegenüber einer Reduktion des Blutflusses oder der Sauerstoffversorgung; je nach Menge, Zeitpunkt und Beschaffenheit der Mahlzeiten variiert der splanchnische Blutfluss zwischen 10 bis 35 % des kardialen Auswurfs[2];

resultiert die pathologisch längerfristige Reduzierung in dem Versagen der Autoregulationsmechanismen.[9–11] Infolgedessen kommt es in jenen Bereichen nach einer Toleranzzeit des Darms von ca. 3 Stunden zu einer Ischämie, welche bei ausbleibender therapeutischer Intervention zu Nekrosen, einem „intestinalen Gangrän“[12], und weiterhin zu Perforationen, Peritonitis, Sepsis und Tod führen kann.[3,10,11]

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der NOMI wird häufig im Zusammenhang mit der Prävalenz der AMI angegeben und variiert je nach Autor:innen und Studien sehr stark: Guillaume, Pili-Floury et al. 2017 beschreiben eine Prävalenz der AMI nach kardiochirurgischen Operationen von 10 %, wovon ca. 80 % der NOMI zugeordnet werden.[13] Andere hingegen beschreiben eine Prävalenz von 20 bis 25 % NOMI[3,14] und eine Prävalenz von 1 bis 10 % AMI bei akuten Abdomen.[7] Die NOMI ist eine seltenere Komplikation nach kardiovaskulären Eingriffen.

1.1.3 Klinik

Die klinischen Symptome der NOMI sind oft unspezifisch, wodurch es zu einer verspäteten Diagnose und letztendlich auch zu einer verzögerten Therapie kommt, was die Prognose dieses Krankheitsbilds verschlechtert.[6]

Neben unspezifischen Symptomen wie allgemeinem Unwohlsein sind gastrointestinale Symptome der NOMI u.a. Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit oder Obstipation. Auch abdomineller Schmerzen kann auftreten, dabei in unterschiedlichen Ausprägungen wie Koliken, Abwehrspannung mit Marmorierung oder ansteigendem Schmerz. Diarrhoe mit Blut, muköse Beimengungen oder Meläna sind ebenfalls möglich.[6,15,16]

Bei wachen Patient:innen lässt sich der Verlauf eines akuten Infarkts besser beurteilen und dabei grob in 3 Stadien einteilen.

Im Initialstadium bestehen starke Koliken und es wird häufig Übelkeit beschrieben.[17] Danach kommt es zu einer beschwerdefreien Latenzzeit von einigen Stunden. Im Endstadium kann es dann aufgrund bereits bestehender Nekrosen im Darm zu einem paralytischen Ileus, einem akuten Abdomen bei Peritonitis und/oder Schock kommen.[3,7]

Eine Problematik ist die Erkennung der subjektiven und/oder objektiven Symptomen bei Hochrisikopatient:innen (intubierte, beatmete, intensivpflichtige Patient:innen), da bei diesen

eine typische Symptomatik oft fehlt und die Diagnostik auf unspezifische Surrogatparameter wie abdominelle Spannung, serologische Nekroseparameter und Ileus zurückgreifen muss.[6]

1.1.4 Diagnose

Die Diagnose der NOMI stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Die bereits in Kapitel 1.1.3 beschriebenen Symptome sind besonders in Bezug auf die subjektive Komponente des Schmerzes schwierig zu erfassen, da die NOMI als Krankheitsbild gerade bei Hochrisikopatient:innen häufig auftritt.[9,14]

Dadurch muss die Diagnosefindung dieser multifaktoriellen Erkrankung sich auf den klinischen Verdacht, die Erfahrenheit der Behandelnden und objektive Parameter sowie die Bildgebung konzentrieren.[14,18]

Eine ausführliche Anamneseerhebung der betroffenen Patient:innen kann für die Diagnosefindung hilfreich sein, da es bereits identifizierte Risikofaktoren wie z.B. die Hämodialyse oder kardiovaskuläre Operationen für die Entwicklung einer NOMI gibt (unter Kapitel 1.1.5 ausführlich beschrieben).[19,20]

Im Hinblick auf die Blutwerte lassen sich derzeit (noch) keine verlässlichen Diagnosekriterien finden. So können Entzündungswerte wie C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten oder Laktatdehydrogenase (LDH), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), und Kreatinkinase (CK) zwar im Falle einer NOMI erhöht sein, jedoch sind Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der NOMI gering und können außerdem im Initialstadium der Erkrankung unauffällig sein.[19–21]

Einzelne Biomarker wie z.B. Intestinal fatty acid binding proteine (I-FABP), welcher bei Schädigung von Enterozyten freigesetzt wird, könnten spezifischere Marker für die Schwere der Darmschädigung sein, sind jedoch bisher nicht ausreichend klinisch validiert.[7,22] Stroeder, Klingele et al. 2017 berichten von Fibroblast-growth-factor 23 (FGF-23) als möglichen Marker zur Identifizierung von Hochrisikopatient:innen von NOMI, auch hier ist bisher keine klinische Anwendung abseits von Studien möglich.[23] Insbesondere die klinische und laborchemische Verfügbarkeit der unterschiedlichen Biomarkeranalysen ist gering.[8,14]

In der Literatur wird häufig auch Laktat als möglicher Marker genannt, welcher sich besonders bei ischämischen Prozessen frühzeitig erhöht und somit als Diagnosehinweis und möglichweise auch als prognostischer Faktor verwertbar ist.[16]

Kein Laborparameter ist jedoch derzeit ausreichend spezifisch für die sichere alleinstehende Diagnosestellung der NOMI, sodass erst eine direkte Bildgebung die Verdachtsdiagnose bestätigt.[7,24]

Die Angiographie gilt derzeit als der Goldstandard zur (bildgebenden) Diagnostik einer NOMI, da sie nebenbei auch eine therapeutische Intervention ermöglicht. Standard ist hierbei die digitale Subtraktionsangiographie (DSA).[5,7] Dabei können arterielle Verschlüsse ausgeschlossen werden sowie Zeichen eines Vasospasmus der Mesenterialäste und faktische Daten wie die Reduzierung des Durchmessers der AMS (nach Vergleich mit vorherigen Bildern) objektiviert werden.[9] Wird in der Angiographie eine NOMI diagnostiziert, sollte der Katheter in der Mesenterialarterie verbleiben, um eine weiterführende Therapie zur Spasmolyse zu ermöglichen (siehe Kapitel 1.1.6).[5]

Das potentielle Komplikationsprofil angiografischer Untersuchungen[25] bedingt häufig die Empfehlung einer primären CT-Diagnostik der kritisch kranken Patient:innen vor einer invasiven Angiographie mit dann ggf. sekundär durchgeführtem invasiven Eingriff.[19]

Durch die CT können Veränderungen und Auffälligkeiten im Abdomen hoch sensitiv und spezifisch nachgewiesen werden. In der Literatur wird die Diagnose der AMI bzw. der okklusiven Form OMI definiert, wobei sich dort die Beurteilung durch Reduktion des mesenterialen Blutflusses einfacher gestaltet als bei der NOMI. Als radiologische Zeichen im CT für NOMI lassen sich portalvenöses Gas oder Pneumatosis intestinalis als spezifisch ansehen, wobei diese auch bei nicht-ischämischen Ursachen wie die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Gaben von Chemotherapeutika als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden müssen.[15]

Außerdem darf die Abwesenheit von radiologischen Zeichen einer NOMI oder generell mesenterialer Ischämien nicht automatisch zum Ausschluss der Diagnose bei weiterhin hohem klinischen Verdacht führen, sondern muss dann auf andere diagnostische und ggf. direkt therapeutische Interventionen zurückgegriffen werden.[15]

Die Laparotomie oder endoskopische Untersuchung gibt die Möglichkeit, bei weiter ungewissem Zustand des Patienten das Ausmaß der Darmischämien oder -nekrosen abzuklären, kann dabei jedoch nicht zu der Differenzierung der AMI zwischen OMI und NOMI beitragen.[7]

1.1.5 Risikofaktoren

Es werden verschiedenste Risikofaktoren für die NOMI beschrieben, wobei es häufiger zu Überschneidungen mit der allgemeinen AMI kommt, worunter sowohl NOMI als auch OMI fallen.[7,14] Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über verschiedene Risikofaktoren der NOMI:

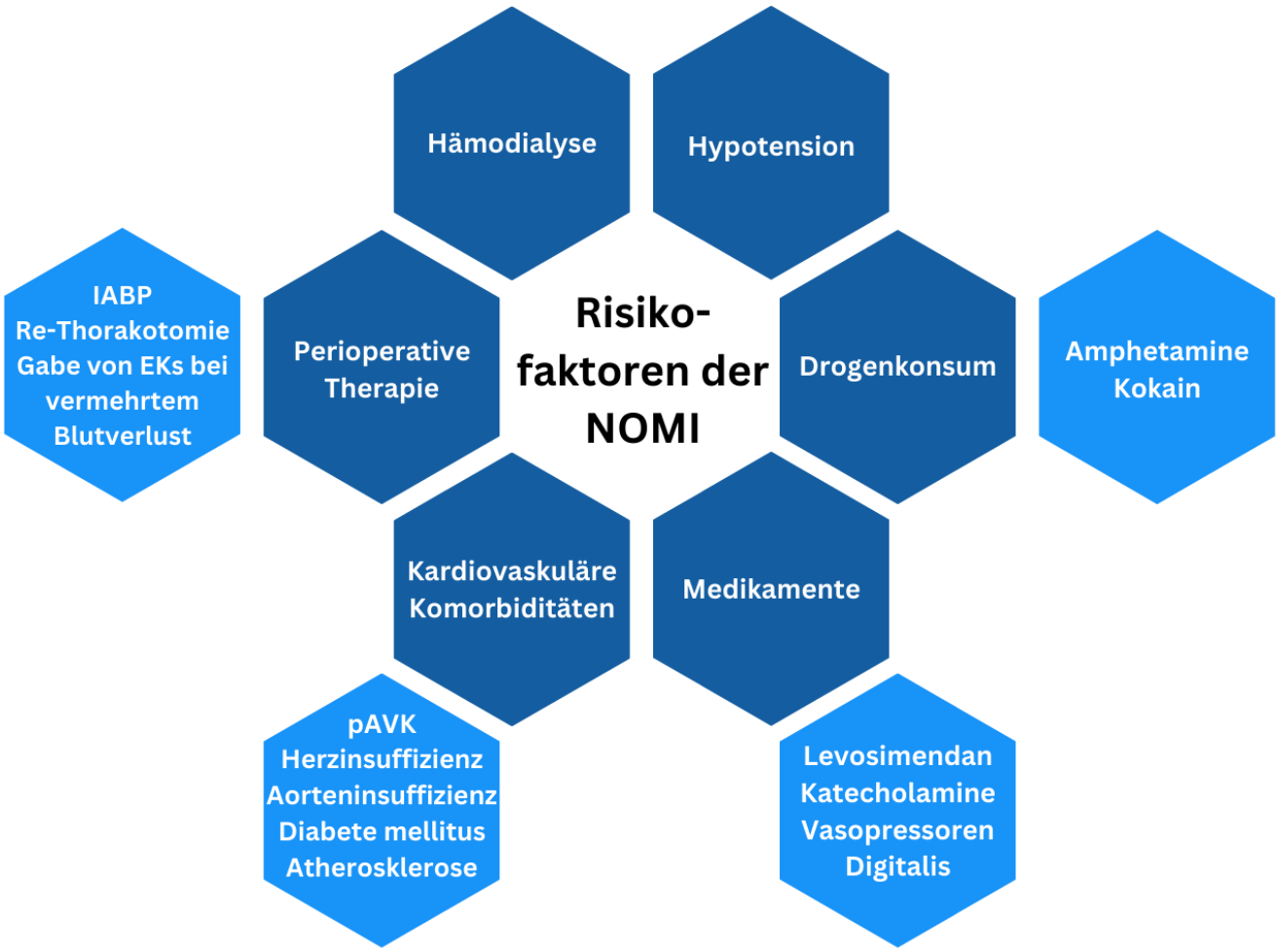

Abbildung 1: Grafische Übersicht von Risikofaktoren der NOMI
(EKs = Erythrozytenkonzentrate, IABP = intraaortale Ballonpumpe, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit)

Einzelne oder Kombinationen pathogener Risikofaktoren führen unabhängig von der genauen Ätiologie zu vermindertem Blutfluss, sodass z.B. eine kardiale Minderperfusion mit anschließender Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) oder ein akutes Nierenversagen bei renaler Hypoperfusion mit anschließender Hämodialyse letztendlich zu einer verminderten Perfusion des Intestinums und als Konsequenz zu einer NOMI führen kann.[13,26] Dieser verminderte Blutfluss wird auch als „low flow state“[7] bezeichnet.

Hypotension[7,27] ist sowohl monopathogener Faktor als auch Ko-Pathogen im Zusammenhang mit einer Hämodialyse.[17,20,26,28] Hierbei gilt die Hämodialyse als Risikofaktor für NOMI generell sowie als negativer prognostischer Faktor für die chirurgische Intervention bei NOMI.

Insgesamt zeigt sich insbesondere bei Hämodialyse-Patient:innen eine ko-morbiditätsbedingte hohe Risikolast zur Genese einer NOMI.[29]

Allgemein gelten kardiovaskuläre Operationen als Risiko für die Entwicklung einer NOMI, da es hierbei meist zu einer intraoperativen Modulation des Blutdrucks und -flusses kommt.[13,19] Kardiovaskuläre Komorbiditäten wie z.B. Herz- und Aorteninsuffizienz, Atherosklerose, Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus sowie ein hohes Alter sind als präoperative Risikofaktoren der NOMI ebenfalls zu nennen. Sie gelten aber auch für die okklusive Art der mesenterialen Ischämie als Risikofaktoren.[14–16,26,30] Die Atherosklerose wirkt ko-pathogen, da auch primär nicht signifikant verengte Gefäße aufgrund des verschmälerten Durchmessers bei einer NOMI mit auftretender Hypoperfusion und Vasokonstriktion deutlich vorzeitige pathophysiologische Relevanz zeigen als nicht sklerosierte Gefäße.[7,8,31]

Als weiterer Risikofaktor lässt sich der Drogenkonsum von Amphetaminen und Kokain nennen.[24]

Als perioperative Risikofaktoren, insbesondere in der Herzchirurgie, werden der Einsatz von Levosimendan, die Therapie mit IABP und die Re-Thorakotomie bei Blutungen genannt.[7,25,30]

Außerdem wird ein vermehrter Blutverlust bzw. die Gabe von mehr als einem Erythrozytenkonzentrat mit einem erhöhten Risiko verbunden,[25,27] im Einklang mit der oben genannten Hypothese des „low flow state“.[7]

Des Weiteren sind der erhöhte und verlängerte Bedarf bzw. Einsatz von Katecholaminen und Vasopressoren sowie die Therapie mit Digitalis als Risikofaktoren bekannt.[7,19,21,32]

1.1.6 Therapie

Die (Verdachts-)Diagnose einer NOMI stellt einen absoluten Notfall mit umgehender Therapieindikation dar.[24] Die therapeutischen Bemühungen sollten auf den Organerhalt und die Vermeidung einer Peritonitis mit notwendiger Darmresektion zielen.

Wurde eine Angiographie durchgeführt, so kann bei bereits liegendem Katheter eine lokale vasodilatatorische Therapie angestrebt werden. Hierdurch wird eine systemische vasodilatierende Wirkung durch einen hepatischen First-pass-Effekt reduziert. Derzeit sind dafür Papaverin und Prostaglandin die bevorzugten Vasodilatatoren.[14,18,19] Auch Iloprost kann zur Vasodilatation eingesetzt werden.[33] Bei den Patient:innen, bei denen einzig die CT eingesetzt und damit die Diagnose NOMI festgelegt wurde, kann die vasodilatatorische Therapie peripher intravasal gegeben werden, um möglichst die gleichen positiven Effekte zu erzielen, wenn keine primär erhöhte Vasoplegie besteht.[19]

Gleichzeitig sollte der Einsatz von Vasopressoren und Katecholaminen reduziert werden, welche auch als Ursache für die Vasokonstriktion möglich sind.[19,22]

Kommt es zu keinem therapeutischen Erfolg, welcher durch CT oder Angiographie und dem Monitoring der Serummarker kontrolliert werden kann, muss eine Laparotomie erwogen werden.[5,34] Die Laparotomie dient neben der Abklärung des Ausmaßes der Darmischämie und -nekrosen ggf. auch der therapeutischen Resektion von Nekrosen.[7] Infarzierter Darm muss chirurgisch entfernt werden, um weitere Komplikationen wie eine Perforation, Peritonitis oder Sepsis zu verhindern. Bei zu ausgeprägten Befunden ist die Prognose infaust.[14,21]

1.1.7 Mortalität und Prognose

NOMI hat generell eine schlechte Prognose, die Raten der 28-Tage- und 90-Tage-Mortalität schwanken je nach Literatur zwischen knapp 65 bis 85 %,[13,15,18] bei NOMI nach kardialem Arrest liegt sie sogar bei 96 %.[16] Die Datenlage beschreibt jedoch häufig die AMI, da bei einigen Autor:innen davon ausgegangen wird, dass 80 bis 95 % der AMI nach kardiochirurgischen Eingriffe auf NOMI basiert.[13,27] Anderweitig wird von Prozentsätzen von 20 bis 25 % NOMI unter den mesenterialen Ischämien ausgegangen.[3,14,35]

Von daher müssen die Zahlen zur Mortalität kritisch betrachtet werden, allgemein lässt sich doch weiterhin von einer schlechten Prognose für NOMI reden.

Aufgrund dessen werden die Bedeutsamkeit der Prävention und somit weitere Ursachenforschung sowie auch die frühe Diagnosestellung hervorgehoben, um somit möglichst frühzeitig intervenieren zu können und so die Mortalitätsrate zu senken.[7,15,17,27]

1.1.8 Laktat

Laktat ist ein Abbauprodukt der Glukose, welches durch die anaerobe Glykolyse entsteht. Es kann in sehr vielen Bereichen des Körpers produziert werden, u.a. in Muskeln, Gehirn, Erythrozyten usw.[36,37]

Hierbei ist Laktat ein Produkt, das von Zellen freigesetzt wird und welches, wenn nötig, über die Rückwandlung in Pyruvat im Cori-Zyklus zur weiteren Energiegewinnung genutzt werden kann, der sowohl hepatisch als auch in extrahepatischem Gewebe stattfinden kann. Meist findet dieser Prozess aber in Niere und Leber statt. Nur ein kleiner Anteil vom Laktat, ca. 10 %, wird über den Urin ausgeschieden.[36–38]

Die normale Konzentration von Laktat im Blutplasma beträgt 1 mmol/l. Bei einem Anstieg des Laktats kann als Konsequenz der pH-Wert fallen, sodass auch von einer Laktatazidose gesprochen wird.[36]

Der Anstieg von Laktat zeigt, dass minderperfundierte Regionen auf den anaeroben Stoffwechsel umschalten, da nicht ausreichend Sauerstoff für den aeroben Stoffwechsel zur Verfügung steht. Der anaerobe Stoffwechsel und die Erhöhung von Laktat kann physiologische Ursache wie z.B. beim Leistungssport haben oder auch bei pathologischen Prozessen wie Ischämien, Nierenversagen etc. auftreten. Aufgrund der vielen verschiedenen Gewebs- und Zellarten, die Laktat produzieren können, gibt es eine Vielzahl an möglichen Auslösern einer Laktatazidose.[36,37,39]

Die Laktatazidose kann in zwei Kategorien eingeteilt werden:

Typ A beruht auf einer Hypoxämie des Gewebes oder systemischer Hypoperfusion,

Typ B basiert auf anderen Ursachen.

Diese Einteilung soll jedoch nur der groben Übersicht dienen, denn es gibt auch Überschneidungen zwischen den Typen.[37,40]

Bei kritisch kranken Menschen ist die anaerobe Glykolyse oft erhöht, da jede Art von Schock eine Minderperfusion der Gewebe verursachen kann, was dort zu einer Hypoxämie oder so zu einer Typ A – Laktatazidose führt.[37,41]

Auf diesen Mechanismus berufen sich einige Autor:innen in Bezug auf die Korrelation zur NOMI. Je nach Studie wird erhöhtes Laktat als prognostischer Parameter für einen schweren Verlauf, als Risikofaktor zur Entwicklung einer NOMI oder auch als Marker zur Diagnosefindung der NOMI benannt.[25,41,42] Andere Autor:innen wiederum schließen eine direkte Korrelation zwischen Laktat und NOMI aufgrund der multifaktoriellen Möglichkeiten der Laktatazidose aus.[7,39] Dabei werden Laktatkonzentration größer 2 oder sogar größer 5 mmol/l als Grenzen genannt. Laktat hat hierbei klinisch allerdings nur eine Sensitivität von 71.7 % (58.6–82.5) und Spezifität von 74.2 % (69.0–79.0), da die Variabilität der Gründe für eine Hyperlaktatämie eine genaue Differenzierung der Genese erschwert.[16,25,37,43]

1.2 Vasopressin

1.2.1 Anatomie und Physiologie

Vasopressin (auch ADH, antidiuretisches Hormon) ist ein zyklisches Nonapeptid, welches wie auch das ihm sehr ähnliche Oxytocin im Hypothalamus synthetisiert wird und von dort über Axone in die Neurohypophyse gelangt. Von dort aus wird es dann in die Blutbahn sezerniert.[44]

Die physiologische Freisetzung von Vasopressin wird je nach auslösenden Faktoren über Osmorezeptoren, welche sich im Hypothalamus befinden, oder über Barorezeptoren in Carotis- und Aortensinus geregelt. Weitere Druckrezeptoren für Vasopressin finden sich auch in den Pulmonalvenen oder im linken Atrium.[36]

Mögliche Stimuli für die Produktion und Sekretion von Vasopressin sind die Herzinsuffizienz, Hypotonie im zentralen Gefäßsystem, die Abnahme des osmotischen Drucks im Plasma oder auch Schmerzen, wohingegen eine Steigerung von Blutdruck oder Plasmavolumen oder auch Alkoholkonsum hemmend auf die Sekretion wirkt.[36,45]

Hierbei gibt es für die verschiedenen Stimulationen unterschiedliche Wirkmechanismen, welche sich dadurch erklären lassen, dass es 3 spezifische Rezeptoren im Körper für Vasopressin gibt, die Rezeptoren V1a, V2 und V1b, auch V3 genannt.[36] Zusätzlich wirkt Vasopressin auch an den Rezeptoren für Oxytocin und an purinergen Rezeptoren.

V1-Rezeptor:

Der Rezeptor V1 lässt sich in vielen Bereichen des Körpers nachweisen, u.a. in Leber, glatten Muskelzellen, Niere, Milz, Thrombozyten und im zentralen Nervensystem.[45,46] Dabei wirkt dieser Rezeptor über Gq-Proteine und daraus folgendem Kalziumeinstrom. Hierbei sind besonders die Rezeptoren auf der glatten Muskulatur von Bedeutung, da Vasopressin durch den zytosolischen Kalziumeinstrom an den Zellen eine Vasokonstriktion verursacht und somit einen blutdrucksteigernden Effekt haben kann.[44] Besonders im Bereich des Splanchnikus, der Skelettmuskulatur und der Haut sind diese Effekte zu erkennen.[36]

V2-Rezeptor:

Der Rezeptor V2 ist vor allem in der basolateralen Membran der Sammelrohre in der Niere zu finden, wo seine Aktivierung über Gs-Proteine und die Adenylatcyclase abläuft. Dabei werden durch Vasopressinstimulation vermehrt Aquaporinkanäle eingebaut und aktiviert, wodurch die

Wasserrückresorption gesteigert wird und eine antidiuretische Wirkung zeigt.[36,44] Des Weiteren scheint Vasopressin via V2-Rezeptoren auch einen Einfluss auf Endothelzellen zu haben, welche den von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII exprimieren, und somit einen Einfluss auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes hat.[47]

V3-/V1b-Rezeptor:

Der V3-Rezeptor wird in Pankreas, Niere, Nebennierenmark und im zentralen Nervensystem, u.a. in der Adenohypophyse, exprimiert, wo Vasopressin dazu beiträgt, ACTH freizusetzen und darüber hinaus auch einen Einfluss auf Blutdruck, Gedächtnis und Körpertemperatur hat.[45,46,48]

Das physiologische Vasopressin hat eine relativ kurze Halbwertszeit zwischen 1 bis 30 Minuten,[44,49] wohingegen seine pharmakologischen Derivate wie z.B. Desmopressin oder Terlipressin mit einer längeren Halbwertszeit von bis zu 6 Stunden und einer spezifischeren Wirkungsweise auf einzelne Rezeptorgruppen entwickelt wurden.[49,50] Desmopressin ist so modifiziert, dass es vermehrt an V2-Rezeptoren, jedoch antagonistisch auf V1-Rezeptoren wirkt und dadurch ein wichtiges Medikament in der Therapie des Diabetes insipidus ist. Terlipressin hingegen wirkt eher an den V1-Rezeptoren.[36]

Eliminiert wird Vasopressin und seine Derivate metabolisch, intravaskulär und bis zu einem Viertel über die renale Clearance.[51]

1.2.2 Klinische Anwendung von Vasopressin

Die klinische Anwendung ist aufgrund des weit gefächerten Wirkungsspektrums von Vasopressin sehr vielfältig. Derzeit empfohlene Anwendungsgebiete sind z.B. der Diabetes insipidus, die Blutstillung von Ösophagusvarizen und das hepatorenale Syndrom. In dieser Dissertation wird der weitere Fokus jedoch auf das kardiovaskuläre Anwendungsgebiet gelegt. Dazu gehören der vasodilatatorische Schock bei Sepsis und Reanimationen.[49,52–54]

Hierbei gilt eine Dosierung von 0,02–0,04 I.E./min bei katecholaminrefraktärem Schock und bei Reanimation eine Bolusgabe intravenös von 40 I.E.[50,55]

Außerdem wird Vasopressin neben Noradrenalin in den aktuellen S3 Leitlinien zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten von 2018 sowohl bei der Linksherz- als auch bei Rechtsherzinsuffizienz als Vasopressor empfohlen.[56]

Der Einsatz von Vasopressin in der kardiovaskulären Chirurgie wird kontrovers diskutiert, da neben den Vorteilen auch einige unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Vasokonstriktoren wie z.B. Noradrenalin beschrieben werden.[50,57,58]

1.3 Hypothese und Fragestellungen der Dissertation

Die Arbeitshypothese dieser Dissertation lautet:

Die Genese einer NOMI wird durch die Art der Vasopressortherapie unterstützt, die somit prognostische Relevanz besitzt.

Daraus ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1) Welche Vasopressoren oder Therapiekombinationen erhöhen das Risiko einer NOMI?
2) Ist eine Anwendung von Vasopressin mit einer gehäuften NOMI vergesellschaftet?
3) Gibt es Vasopressor-Konzentrationen, die das Risiko steigern?
4) Wird die Genese der NOMI durch weitere operative und patientenspezifische Marker begünstigt?
5) Welche Risikomarker haben prädiktive Eigenschaften?

2 Statistische Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der zugrundeliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Fall-Kontroll-Studie des Universitätsklinikums Gießen, welche klinische Risikofaktoren, prozedurassoziierte Risiken sowie Besonderheiten in der Therapie mit Vasopressin, die mit der Genese einer NOMI assoziiert sind, erhoben hat.

Hierbei wurden 634 Patient:innen inkludiert, die im Rahmen einer herz- oder gefäßchirurgischen Operation auf der herzchirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikum Gießen in den Jahren 2017 bis 2019 behandelt wurden. Der Pool der herzchirurgischen Patient:innen wurde mithilfe der EDV-Datenbank des Universitätsklinikum Gießen aus den klinikinternen Programmen ICU-Data und KAOS/MEONA generiert. Aufgrund der Anonymisierung war keine Einverständniserklärung der Patient:innen zur Verwendung der Daten nötig. Alle Patient:innen waren zum Zeitpunkt des Aufenthaltes älter als 18 Jahre und es wurden keine Patient:innen ausgeschlossen.

2.2 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Gießen, Medizinische Fakultät Gießen, am 29.05.2020 unter dem Aktenzeichen 273/19 genehmigt. Die Durchführung der Datenerhebung und -sammlung erfolgte im Zeitraum von 2020 bis 2022.

2.3 Methodik

Nach Einschluss der Patient:innen in die Studie wurden die anonymisierten Daten der Patient:innen aus dem klinischen Arbeitsplatzsystem KAOS/MEONA und dem System der Intensivmedizin KIS-Data tabellarisch in Microsoft Excel 365 eingepflegt.
Hierbei wurden demografische und anamnestische Daten, Vorerkrankungen und Medikationen aus den Arztbriefen und Patientenaufnahmebögen, die einzelnen OP-Verfahren den OP-Berichten und postoperative Parameter den Dokumentationskurven der chirurgischen Intensivstation entnommen.

Die Herzinsuffizienz wurde anhand der kardiopulmonalen Beschwerden der Patient:innen nach der New York Heart Association (NYHA) – Klassifikation eingeteilt:[3,59]

- Grad I - Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung bei Belastung und Beschwerdefreiheit
- Grad II - Herzerkrankung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei schwerer körperlicher Belastung
- Grad III - Herzerkrankung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit schon bei leichter körperlicher Belastung
- Grad IV - Herzerkrankung mit Beschwerden bereits in der Ruhe oder geringer Tätigkeiten

Für die statistische Analyse wurde eine Herzinsuffizienz ab Grad III berücksichtigt.

Bei der Angina pectoris wurde die Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) verwendet:[3,60]

- Grad I - Keine Beschwerden bei normaler körperlicher Betätigung, bei schwerer körperlicher Betätigung pectanginöse Beschwerden
- Grad II - Geringe Limitation durch pectanginöse Beschwerden bei normaler körperlicher Betätigung
- Grad III - Deutliche Limitation bei normaler körperlicher Betätigung
- Grad IV - Pectanginöse Beschwerden in Ruhe oder bei geringster körperlicher Betätigung

Hierbei wurden Patient:innen mit einer Angina pectoris ab Grad III für die weitere Analyse identifiziert.

Die Katecholamintherapie und speziell die Therapie mit Vasopressin wurden hinsichtlich Konzentrationsangaben und Laufzeiten registriert.

Als Biomarker für eine angezeigte Ischämie und ggf. NOMI wurde das Serumlaktat in mmol/l verwendet. Hierbei wurden die Laktatwerte der Patient:innen von der ersten Blutgasanalyse (BGA) des Tages über den Zeitraum des Aufenthaltes auf der kardiochirurgischen Intensivstation ausgewertet. Für die weitere Analyse wurde der Maximalwert von Laktat während des kompletten Aufenthaltes ermittelt und verwendet.

Für die statistische Auswertung erfolgte innerhalb des Patientenkollektivs eine Aufteilung in 3 Gruppen.

Die „NOMI“-Gruppe besteht aus 6 Patient:innen, die eine nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) als Diagnose in den Arztbriefen aufgeführt hatten (0,95%).

Die „Laktat“-Gruppe definiert 115 Patient:innen, die während ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes zu mindestens einem Zeitpunkt einen Laktatwert von > 5 mmol/l in der Blutgasanalyse hatten (18,1%).

Die Gesamtgruppe wurde als 3. Gruppe mit insgesamt 634 Patient:innen definiert.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms IBM© SPSS Statistics© Version 27 für Microsoft Windows (IBM, Ehningen, Deutschland). Für die Erstellung von Diagrammen und Tabellen wurde Microsoft 365 Excel verwendet.

2.4 Statistische Analyse

Die Patientencharakteristika mit 56 eingeschlossenen Variablen wurden in Tabelle 1a und 1b aufgeführt, hierbei wurden dichotome Variablen mit ihren prozentualen Anteilen (n(%)) und die kontinuierlichen Variablen mit ihrem arithmetischen Mittelwert und den Standardabweichungen (MEAN ± SD) dargestellt.

Zunächst wurde ein t-Test für unabhängigen Stichproben mit der Patientengruppen NOMI und der Gesamtgruppe abzüglich der Patient:innen der Laktatgruppe durchgeführt.

Dazu wurden im nächsten Schritt die beiden Patientengruppen „NOMI“ und „Laktat“ mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben und weitergehend einer linearen und logistischen Regression zur Darstellung und Überprüfung möglicher Störfaktoren miteinander verglichen.

Nach Ausschluss von Störfaktoren wurde unter Berücksichtigung der Signifikanzen des ersten t-Tests und zusätzlicher Faktoren entsprechend der Datenlage der Literatur ein Prospensity Score Matching durchgeführt, wobei die Patient:innen der zusammengeführten Gruppe „NOMI + Laktat“ und der „Gesamt“-Gruppe miteinander gematcht wurden.

Mit diesen gematchten Gruppen wurde in der weiteren statistischen Analyse ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die signifikanten Werte dieses Tests wurden für die weitere Auswertung herangezogen. Mit diesen Signifikanzen als Prädiktoren wurde eine lineare und logistische Regression berechnet. Bei der statistischen Analyse wird als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angenommen ($p < 0,05$).

Bei den t-Tests für unabhängige Stichproben wurde mit dem Levene-Test die Varianzhomogenität überprüft und bei Varianzheterogenität der Welch-Test angewendet. Ebenso wurden die Normalverteilung überprüft und der Datensatz auf Ausreißer untersucht.

Des Weiteren wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse im Hinblick auf die Maximalgabe des Vasopressins ml/h durchgeführt, um die Sensitivität und Spezifität zu bestimmen und eine ROC-Kurve zu generieren. Zum Abschluss wurde der Schwellenwert der Maximaldosis des Vasopressin mit Hilfe des Youden-Index entsprechend Moosbrugger et al. 2012 berechnet.[61]

3 Ergebnisse

In Tabelle 1a und 1b sind die für diese Studie herangezogenen Daten des Patientenkollektivs in den 3 aufgeteilten Gruppen mit den jeweiligen p-Werten aufgelistet. Alle Patient:innen waren zum Zeitpunkt ihres Aufenthaltes älter als 18 Jahre, das Patient:innenalter betrug im Median 68,7 Jahre. Ursprünglich geplante Faktoren wie Trikuspidalklappenstenose, Aortenklappenrekonstruktion und kardiochirurgische Ablation (MAZE-Operation) wurden aufgrund fehlenden Auftretens vernachlässigt.

Kategorie	Gesamt	NOMI	Laktat >5	p- Wert NOMI	p-Wert Laktat >5
Anzahl [n]	634	6	115		
Alter [Jahre]	68,7 ± 11,1	65,8 ± 11,8	69,3 ± 10,3	0,535	0,371
Geschlecht männlich [n(%)]	443 (69,9)	2 (33,3)	78 (67,8)	0,05	0,983
Body-Mass-Index (BMI) [kg/m²]	28,3 ± 5,6	25,0 ± 4,3	27,9 ± 5,1	0,54	0,704
Adipositas BMI>30 [n(%)]	204 (32,2)	1 (16,7)	33 (28,7)	0,381	0,505
Koronare Herzerkrankung (KHK) [n(%)]	457 (72,1)	3 (50,0)	82 (71,3)	0,224	**<0,001**
Hauptstammstenose [n(%)]	69 (10,9)	0 (0)	15 (13,0)	0,397	0,345
Angina pectoris (CCS III/IV) [n(%)]	27 (4,3)	1 (16,7)	6 (5,2)	0,489	0,918
Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) [n(%)]	144 (22,7)	1 (16,7)	31 (27,0)	0,778	0,283
Mitralklappeninsuffizienz > III [n(%)]	93 (14,7	1 (16,7)	29 (25,2)	0,745	**0,003**
Mitralklappenstenose [n(%)]	6 (0,9)	0 (0)	3 (2,6)	0,915	0,439
Aortenklappeninsuffizienz > III [n(%)]	18 (2,8)	0 (0,0)	5 (4,3)	0,696	0,32
Aortenklappenstenose [n(%)]	66 (10,4)	0 (0)	11 (9,6)	0,476	0,409
Trikuspidalklappeninsuffizienz > III [n(%)]	15 (2,4)	1 (16,7)	8 (7,0)	0,4	**0,014**
Kombinierte Klappenstörung [n(%)]	39 (6,2)	0 (0)	13 (11,3)	0,553	0,052
Arterielle Hypertonie [n(%)]	543 (85,6)	6 (100)	96 (83,5)	**<0,001**	0,334
Pulmonal arterielle Hypertonie [n(%)]	37 (5,8)	0 (0)	12 (10,4)	0,584	**0,049**
Hyperlipoproteinämie [n(%)]	334 (52,7)	6 (100)	49 (42,6)	**<0,001**	**0,003**
Diabetes mellitus [n(%)]	255 (40,2)	2 (33,3)	44 (38,3)	0,719	0,715
Schlaganfall [n(%)]	63 (9,9)	1 (16,7)	13 (11,3)	0,56	0,672
pAVK/cAVK [n(%)]	200 (31,5)	3 (50,0)	36 (31,3)	0,331	0,981
Rauchen "ja"/"innerhalb 4 Wochen" [n(%)]	134 (21,1)	2 (33,3)	20 (17,4)	0,5	0,172
Pneumonie [n(%)]	17(2,7)	0 (0)	6 (5,2)	0,72	0,137
COPD [n(%)]	126 (19,9)	2 (33,3)	22 (19,1)	0,416	0,643
Kritischer präoperativer Status [n(%)]	30 (4,7)	2 (33,3)	11 (9,6)	0,221	0,146
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]	53,6 ± 12,5	50,0 ± 8,4	51,7 ± 14,4	0,404	0,095
Instabile Angina pectoris [n(%)]	17 (2,7)	0 (0,0)	2 (1,7)	0,674	0,552
Zustand nach Myokardinfarkt [n(%)]	166 (26,2)	2 (33,3)	27 (23,5)	0,713	0,558
Notfall [n(%)]	36 (5,7)	2 (33,3)	10 (8,7)	0,242	0,51

Tabelle 1: Charakteristika der NOMI-, Laktat >5 - und Gesamt-Gruppen (NOMI = nicht okklusive mesenteriale Ischämie; CCS = Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society; NYHA = Klassifikation der New York Heart Association; pAVK/cAVK = periphere/cerebrale Arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronic obstructive pulmonary disease); Darstellung der Werte als Anzahl n(%) bzw. als MEAN ± SD.

Kategorie	Gesamt	NOMI	Laktat >5	p-Wert NOMI	p-Wert Laktat >5
Zustand nach Herz-OP [n(%)]	199 (31,4)	3 (50,0)	44 (38,3)	0,281	0,075
OP Aorta [n(%)]	28 (4,4)	2 (33,3)	7 (6,1)	0,223	0,846
Aortenklappenersatz (AKE) [n(%)]	44 (6,9)	0 (0)	6 (5,2)	0,494	0,524
Mitralklappenersatz (MKE) [n(%)]	21 (3,3)	0 (0)	7 (6,1)	0,685	0,128
Mitralklappenrekonstruktion (MRK) [n(%)]	33 (5,2)	0 (0)	5 (4,3)	0,561	0,756
Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) [n(%)]	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,9)	-	0,32
Aortokoronarer Bypass (ACB) [n(%)]	228 (36,0)	0 (0)	23 (20,0)	**<0,001**	<0,001
ACB + Aortenklappenoperation (AK) [n(%)]	27 (4,3)	0 (0)	8 (7,0)	0,626	0,182
ACB + Mitralklappenoperation (MK) [n(%)]	16 (2,5)	1 (16,7)	6 (5,2)	0,417	0,238
ACB + MAZE [n(%)]	22 (3,5)	1 (16,7)	3 (2,6)	0,47	0,347
Klappenoperation (Klappe) + MAZE [n(%)]	20 (3,2)	1 (16,7)	5 (4,3)	0,446	0,731
AK + MK [n(%)]	19 (3,0)	0 (0)	7 (6,1)	0,72	0,078
MK + TK [n(%)]	8 (1,3)	0 (0)	7 (6,1)	0,915	**0,01**
AK + TK [(%)]	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,9)	-	0,32
Dreiklappenoperation (Triple-Klappe) [n(%)]	3 (0,5)	0 (0)	1 (0,9)	0,88	0,456
Endokarditis [n(%)]	25 (3,9)	1 (16,7)	7 (6,1)	0,464	0,354
Nierenversagen [n(%)]	180 (28,4)	5 (83,3)	60 (52,2)	**<0,001**	**<0,001**
Nierenversagen ohne Dialyse [n(%)]	111 (17,5)	2 (33,3)	24 (20,9)	0,279	0,439
Dialyse insgesamt [n(%)]	70 (11,0)	3 (50,0)	36 (31,3)	0,111	**<0,001**
Nierenversagen mit Dialyse postoperativ [n(%)]	42 (6,6)	3 (50,0)	28 (24,3)	0,09	**<0,001**
Nierenversagen mit Dialyse präoperativ [n(%)]	28 (4,4)	0 (0)	8 (7,0)	0,635	0,159
Vorhofrhythmusstörung [n(%)]	168 (26,5)	2 (33,3)	38 (33,0)	0,662	0,144
Operation mit Herzlungenmaschine (HLM) [n(%)]	474 (74,8)	5 (83,3)	87 (75,7)	0,616	0,988
GFR < 30 ml/min/1,73² [n]	122(19,2)	6 (100,0)	52 (45,2)	**<0,001**	**<0,001**
GFR 30-60 ml/min/1,73² [n]	196 (30,9)	0 (0,0)	37 (32,3)	**<0,001**	0,462
GFR 60-90 ml/min/1,73² [n]	206 (32,5)	0 (0,0)	21 (18,3)	**<0,001**	**<0,001**
Laktat > 5 mmol/l	115 (18,1)	6 (100,0)	115 (100,0)	-	-
Vasopressin [n(%)]	128 (20,2)	5 (83,3)	70 (60,9)	**<0,001**	**<0,001**
Tod [n(%)]	79 (12,5)	6 (100,0)	44 (38,3)	**<0,001**	**<0,001**

Tabelle 2: Fortsetzung der Charakteristika der NOMI-, Laktat >5 - und Gesamt-Gruppen (NOMI = nicht okklusive mesenteriale Ischämie; MAZE = Mazeoperation; AK = Aortenklappenoperation, MK = Mitralklappenoperation, TK = Trikuspidaklappenoperation, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate); Darstellung der Werte als Anzahl n(%) bzw. als MEAN ± SD.

Ein erhöhtes Laktat im t-Test der NOMI-Patient:innen zeigten die Faktoren „Arterielle Hypertonie", „Hyperlipoproteinämie“, „Operationen mit aortokoronaren Bypass“, „Nierenversagen“, „GFR < 30“, „GFR 30-60“, „GFR 60-90“, „Tod“ und „Vasopressin“. Für die weitere Analyse wurden nach Ausschluss von Störfaktoren die Gruppen „NOMI“ und „Laktat“ zusammengefasst.

Das Prospensity Score Matching wurde mit den Variablen „KHK“, Mitralklappeninsuffizienz „MKI“, Trikuspidalklappeninsuffizienz „TKI“, Operation an der Aorta „OP Aorta“, Operationen mit aortokoronaren Bypass „ACB“, ACB mit Mitralklappenoperation „ACB + MK“, Mitralklappen- und Trikuspidalklappenoperation „MK + TK“, „Notfall“, „kritischer präoperativer Zustand“, „Hyperlipoproteinämie“, „Nierenversagen insgesamt“, „Dialyse insgesamt“ und „GFR < 30“ durchgeführt. Dieses Matching ergab eine Gruppengröße von 251 Patient:innen insgesamt, 115 Patient:innen in der neu definierten Fallgruppe „NOMI + Laktat“ und 136 Kontrollpatient:innen der „Gesamt“-Gruppe.

Diese beiden Gruppen zeigten Unterschiede hinsichtlich der „Vasopressintherapie", „Zustand nach kardiochirurgischer Operation", „Kombinierte Klappenerkrankung", „ACB", „Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen", „Tod" und „Dialyse postoperativ" (siehe Tabelle 2).

Variablen	p-Wert	Variablen	p-Wert
Alter [Jahre]	0,278	Zustand nach Herz-OP	**0,047**
Geschlecht	0,216	OP Aorta	0,375
BMI [kg/m²]	0,87	AKE	0,369
Adipositas BMI >30	0,385	MKE	0,946
KHK	0,34	MRK	0,309
Hauptstammstenose	0,209	TKR	0,319
Angina pectoris (CCS III/IV)	0,554	ACB	**0,031**
Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)	0,845	ACB + AK	0,152
MKI > III	0,111	ACB + MK	0,767
MKS	0,906	ACB + MAZE	0,874
AKI > III	0,552	Klappenoperation + MAZE	0,98
AKS	0,262	AK + MK	0,063
TKI> III	0,08	MK + TK	**0,008**
Kombinierte Klappenstörung	**0,047**	AK + TK	0,319
Arterielle Hypertonie	0,694	Triple-Klappenoperation	0,906
Pulmonal arterielle Hypertonie	0,392	Endokarditis	0,553
Hyperlipoproteinämie	0,413	Nierenversagen	0,061
Diabetes mellitus	0,909	Nierenversagen ohne Dialyse	0,73
Schlaganfall	0,39	Dialyse insgesamt	0,075
pAVK/cAVK	0,878	Dialyse postoperativ	**< 0,001**
Rauchen	0,523	Dialyse präoperativ	0,067
Pneumonie	0,36	Vorhofrhythmusstörung	0,208
COPD	0,669	Operation mit HLM	0,926
Kritischer präoperativer Status	0,682	GFR < 30 ml/min/1,73²	0,084
LVEF	0,127	GFR 30-60 ml/min/1,73²	0,467
Instabile Angina pectoris	0,355	GFR 60-90 ml/min/1,73²	0,119
Zustand nach Myokardinfarkt	0,254	Vasopressin	**< 0,001**
Notfall	0,179	Tod	**< 0,001**

Tabelle 3: Ergebnis des t-Test der Gruppen „NOMI + Laktat" und „Gesamt"

Bei der linearen Regression mussten einige Variablen (ACB, AKE, BMI, Dialyse insgesamt, MKE, MKR, Operation mit HLM) aufgrund von Multikollinearität und Autokorrelation ausgeschlossen werden, um eine valide Aussage der statistischen Ergebnisse in Bezug auf die Entwicklung einer NOMI zu ermöglichen. Die Überprüfung des vorliegenden statistischen Modells (s. Tabelle 4) zeigte eine gute Korrelation der Werte (R = 0,622) und eine hohe Varianzaufklärung (R^2 = 0,387)[62], woraus resultiert, dass durch das Modell eine gute Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren und der Entstehung einer NOMI möglich ist.

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R^2	Standardfehler des Schätzers	Durbin-Watson
1	0,622	0,387	0,241	0,435	1,957

Tabelle 4: Modellzusammenfassung der Linearen Regression

In der darauffolgenden logistischen Regression mit den verbleibenden signifikanten Variablen aus dem t-Test für unabhängige Stichproben als Prädiktoren für die Entwicklung einer NOMI bei 251 gematchten Fällen resultierten die Signifikanzen bei den Variablen „Vasopressin“ (p < 0,001) mit einer Odds Ratio von 5,2 (2,726/5,203/9,93) und „Zustand nach kardiochirurgischer Operation“ (p 0,028) mit einer Odds Ratio von 2,02 (1,078/2,018/3,775) (s. Tab.5, Abb.6).

Variablen in der Gleichung

							95% Konfidenzint. Exp(B)	
	Regr. B	SF	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Komb. Klappenstörung	0,302	0,614	0,242	1	0,623	1,353	0,406	4,509
Z.n. Herz-OP	0,702	0,32	4,821	1	0,028	2,018	1,078	3,775
ACB	-0,214	0,344	0,389	1	0,533	0,807	0,412	1,583
MK- und TK-OP	20,301	14607,75	0	1	0,999	655245958,1	0	0
Dialyse postoperativ	0,584	0,453	1,667	1	0,197	1,794	0,739	4,357
Tod	0,675	0,37	3,337	1	0,068	1,965	0,952	4,054
Vasopressin	1,649	0,33	25,011	1	< 0,001	5,203	2,726	9,93
Konstante	-1,289	0,255	25,504	1	< 0,001	0,276		

Tabelle 5: Logistische Regression der 7 Prädiktoren von „NOMI + Laktat“ und „Gesamt“, (Regr. B = Regressionskoeffizient B; SF = Standardfehler, Exp(B) = Odds ratio, Konfidenzint. = Konfidenzinterval, Komb. Klappenstörung = Kombinierte Klappenstörung, Z.n. Herz-OP = Zustand nach Herz-Operation, ACB aortokoronarer Bypass, MK- und TK-OP = Mitralklappen- und Trikuspidalklappenoperation, df = degrees of freedom= Freiheitsgrad)

Es wurden weiterhin die Sensitivität und Spezifität berechnet (s. Tab. 6) und die Ergebnisse grafisch dargestellt (s. Abb. 2).

		Vorhergesagt		
		Gesamt	NOMI und Laktat	Prozentsatz der Richtigen
Beobachtet	Gesamt	108	28	79,4
	NOMI und Laktat	37	78	67,8
	Prozentsatz			74,1

Der Testwert beträgt 0,500.

Tabelle 6: Klassifizierungstabelle mit Sensitivität, Spezifität und Gesamtprozentsatz der logistischen Regression

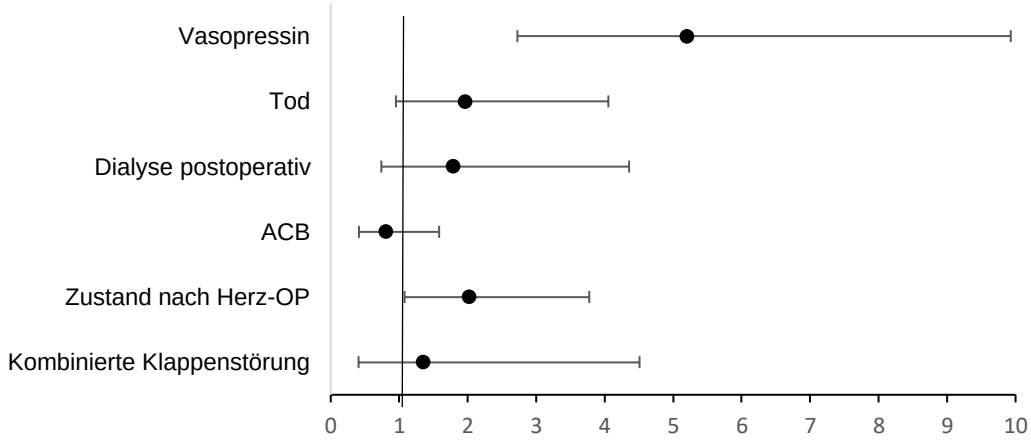

Abbildung 2: Konfidenzintervalle und Odds Ratio der Prädiktoren der logistischen Regression. Die Variable Mitral- und Trikuspidalklappenoperation wurde herausgenommen aufgrund von diskrepanten Ergebnissen. (ACB = aortokoronarer Bypass)

Die Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass mit einer Sensitivität von 79,4 % und Spezifität von 67,8 % bei einer Therapie mit Vasopressin die Wahrscheinlichkeit, eine NOMI zu entwickeln, um den Faktor 5,2 steigt. Gleiches gilt für kardiochirurgisch voroperierte Patient:innen, hier ergab sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit um den Faktor 2,02. Die anderen Variablen, also der Tod (auf der Intensivstation), die postoperative Dialyse, ein aortokoronarer Bypass sowie eine kombinierte Klappenstörung zeigen keinen signifikanten Einfluss und können hier somit nicht als direkte Risikofaktoren für die Entwicklung einer NOMI bestätigt werden.

Zusätzlich wurde eine ROC-Analyse berechnet; die daraus entstandene ROC-Kurve zeigt eine Fläche von 0,74 unterhalb der Kurve (s. Abb. 3); daraus resultiert, dass die Therapie von Vasopressin positiv prädiktiv für die Entwicklung einer NOMI ist.

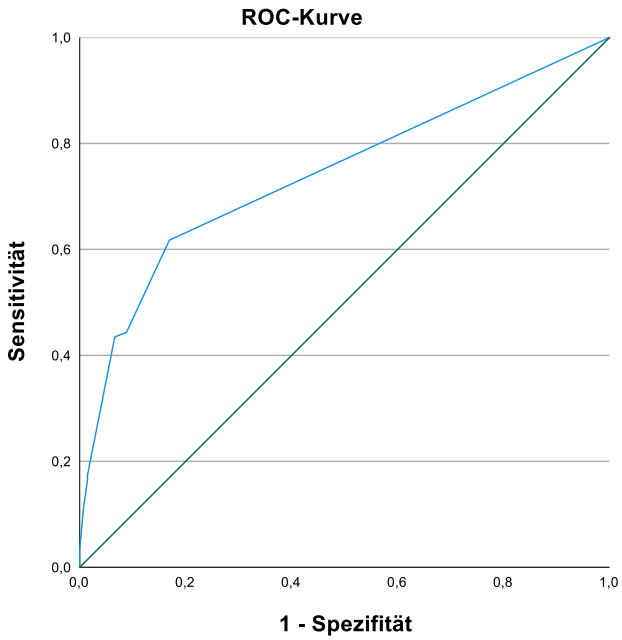

Abbildung 3: ROC-Kurve mit einer Fläche von 0,74 unterhalb der Diagonale

Als Abschluss wurde neben der Sensitivität (61,7 %) und Spezifität (83,1 %) der Youden-Index zur Bestimmung eines Schwellenwertes der Vasopressindosierung berechnet, dieser lag bei einer Maximaldosis von 0,5 I.E./h (s. Tabelle 7). Dieses besagt, dass ab einer Dosierung von über 0,5 I.E./h Vasopressin die Entwicklung einer Laktaterhöhung bzw. NOMI wahrscheinlich wird und bei einer niedrigeren Dosierung unwahrscheinlich ist.

Schwellenwert Vasopressin	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
-1	1	0	0
0,5	**0,617**	**0,831**	**0,45**
1,25	0,443	0,912	0,36
1,75	0,435	0,934	0,37
2,25	0,174	0,985	0,16
2,75	0,165	0,985	0,15
3,5	0,113	0,993	0,11
4,5	0,035	1	0,03
5,5	0,009	1	0,01
7	0	1	0

Tabelle 7: Ergebnis der Bestimmung des optimalen Schwellenwertes für die Dosierung von Vasopressin in I.E/h mit Sensitivität und Spezifität durch den Youden-Index

4 Diskussion

Die NOMI hat seit ihrer Entdeckung im Jahr 1958 aufgrund der schwierigen Diagnosestellung und oft zu spät eingeleiteter Therapie eine unverändert schlechte Prognose.[4,13,15,18] Dazu trägt auch bei, dass die Pathophysiologie weiterhin nicht vollständig geklärt ist.[5] Ziel der Forschung muss es daher sein, zum einen den genauen Pathomechanismus von NOMI aufzudecken und zum anderen die Prävention der Erkrankung zu verbessern, Risikofaktoren zu erkennen und die Diagnosestellung weiter zu optimieren.[7,15,17,27]

4.1 Beurteilung der Vasopressortherapie als Risikofaktor der NOMI

Neben der frühzeitigen Diagnosestellung ist die Prävention der NOMI ein wichtiger Gegenstand der ärztlichen Behandlung. Dazu gehört u.a. die Identifizierung und, wenn möglich, die Ausschaltung von Risikofaktoren. Als ein Beispiel ist hierbei der Einsatz von Vasopressoren und deren Therapiekombinationen zu nennen.

In der vorliegenden Studie wurde speziell die postoperative Therapie mit Vasopressin eingehender untersucht. Diese wird als ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer NOMI angesehen.[21,63] Dieser Vasopressor wird neben dem endokrinologischen Teilgebiet wie der Therapie des Diabetes insipidus auch in der Herz- und Gefäßchirurgie zur Erhöhung des Vasotonus eingesetzt. Hierbei liegt der Fokus auf der vasokonstriktorischen Wirkweise bei vasodilatatorischen Schocksituationen mit Katecholaminresistenz oder Reanimationen.[49,52–55]

In der vorliegenden Studie war der Einsatz von Vasopressin mit einer 5,2-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer NOMI assoziiert und konnte somit als Risikofaktor identifiziert werden. Dabei konnte außerdem ein Schwellenwert von maximal 0,5 I.E./h Vasopressin festgestellt werden, wobei die Anwendung von Vasopressin unterhalb dieser Konzentration dennoch risikoarm durchführbar ist.

Der Einsatz von Vasopressin und seiner Derivate wie z.B. Terlipressin ist in der aktuellen Forschung jedoch umstritten.

Die 2018 aktualisierte S3-Leitlinie zur Versorgung intensivmedizinischer Versorgung herzchirurgischer Patienten hat ihre Empfehlung neben Noradrenalin um Vasopressin für den Einsatz bei der Links- und Rechtsherzinsuffizienz erweitert und beschreibt eine Verbesserung bei schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie und drohendem Rechtsherzversagen durch Vasopressin. Dies steht allerdings unter der Prämisse der weiteren Erforschung.[56]

In der VANCS-Studie, in welcher der Einsatz von Vasopressin mit dem von Noradrenalin bei vasoplegischen Schock nach kardiochirurgischen Operationen verglichen wurde, war das Ergebnis, dass Vasopressin weniger schwere Komplikationen, eine signifikante Reduzierung des postoperativen akuten Nierenversagens und kürzere Aufenthalte auf den Intensivstationen als Noradrenalin aufzeigte.[64] Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Serpa Neto et al. 2012, hierbei reduzierte der Einsatz von Vasopressin und Terlipressin den Bedarf an Katecholaminen und die Mortalität bei Patient:innen im septischen Schock. Eine Assoziation mit einem verschlechterten kardialen Auswurf oder Sauerstoffversorgung wurde nicht belegt, allerdings wurde darauf hingewiesen, dass höhere Dosierungen von Vasopressin (> 3 I.E./h) oder Terlipressin (> 40 µg/h) zu einer Verschlechterung jener Variablen führen könnten.[58] Dieses steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, wo eine zu hohe Dosis von Vasopressin, in diesem Fall jedoch bereits > 0,5 I.E./h, das Risiko einer NOMI signifikant erhöhte, wohingegen aber eine Dosierung unterhalb des Schwellenwerts erfolgreich eingesetzt werden konnte. Der relativ große Unterschied der optimalen Dosierung zwischen den Studien lässt sich möglicherweise durch ungenügende Dokumentation der genauen Dauer der Vasopressingabe und/oder den unterschiedlichen Konzentrationsangaben erklären.

Die VASST-Studie hingegen zeigte keine signifikante Reduzierung der Mortalität beim Einsatz von niedrig dosiertem Vasopressin im septischen Schock im Vergleich zu Noradrenalin.[59] Auch die VANISH-Studie beschrieb in Hinblick auf akutes Nierenversagen keine direkte Verbesserung beim Einsatz von Vasopressin als katecholaminsparende Alternative, wobei dort keine genauen Angaben zu Dosierungen gemacht wurden.[65]

Einige Studien sehen den regulären Einsatz von Vasopressin aufgrund der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen eher kritisch oder lehnen diesen gänzlich ab. Nach dem Einsatz von Vasopressin oder eines seiner Derivate bei katecholaminrefraktären Schockzuständen wurde das vermehrte Auftreten von ischämischen Hautläsionen an Extremitäten, insbesondere der Finger und der Zunge beschrieben.[57,59,66] Weiterhin wurde ein vermehrtes Auftreten von Diarrhoen nach der Gabe von Vasopressin beobachtet. Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind besonders bei Terlipressin, welches eine verlängerte Wirkzeit hat, von Bedeutung.[50,67]

In Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollte für Folgestudien ein Fokus auf die Dosierung und Therapieanwendung der unterschiedlichen Vasopressinpräparaten gelegt werden, um zwischen den einzelnen Präparaten präzise differenzieren und spezifisch für jedes Präparat Schwellenwerte bzw. Maximaldosierungen definieren zu können.

Während in der VANCS-Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von mesenterialen Ischämien bei dem Einsatz von Vasopressin im Vergleich zu Noradrenalin gezeigt werden konnte[64], wird anderweitig von einem vermehrten Auftreten von mesenterialen

Ischämien bei Vasopressin und Terlipressin berichtet.[50,57,68] Dieses lässt sich unter anderem durch einen von Vasopressin induzierten reduzierten kardialen Auswurf erklären, welcher ebenfalls in Studien beobachtet wurde.[57,69] Dies steht im Einklang mit der vorliegenden Studie, in der ebenfalls der Einsatz von Vasopressin ab einer Dosierung von > 0,5 I.E. als ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von ischämischen Vorgängen gilt und mit einem gehäuften Auftreten einer NOMI vergesellschaftet ist.

Vasopressin werten einige Studien als einen potenten Vasokonstriktor, welcher abhängig von der Dosierung die intestinale und hepatosplanchnäre Durchblutung und die muköse Mikrozirkulation verschlechtern kann,[63,70–72] mit der Argumentation, dass, wenn der systemische Blutdruck steigt, der splanchnische Druck sinken könne.[73] Dieses wiederum würde ebenso wie der reduzierte kardiale Auswurf im Einklang mit dem Risikofaktor der pathophysiologischen Hypoperfusion der NOMI und dem Ergebnis der vorliegenden Studie stehen.[7,13]

Bomberg et al. 2016 hingegen beschreibt bei einer kleinen Testgruppe einen positiven Effekt von Vasopressin auf die intestinale Durchblutung, allerdings wird dieses in dieser Studie kombiniert mit Noradrenalin und intraarterieller Iloprost-Gabe gegeben und dabei als Therapie bei bereits bestehender NOMI verabreicht.[33] Dünser et al. 2003 beschreiben einen ähnlich positiven Effekt auf die intestinale Perfusion beim Einsatz von Vasopressin in Kombination mit Noradrenalin im vasodilatatorischen Schock.[74] Diese Ergebnisse können mit der vorliegenden Studie nicht genau verglichen werden, da der Grund für den Einsatzes von Vasopressin hierbei nicht ausführlicher festgehalten und zudem der alleinige Einsatz von Vasopressin untersucht wurde, unabhängig der zusätzlich verwendeten Katecholamine. Dennoch sind diese Ergebnisse im Hinblick auf diese Dissertation und die weiterführende Forschung interessant, da die Dosierung von Vasopressin hierbei eine ausschlaggebende Rolle spielt und sowohl bei Bomberg et al. 2016 als auch bei Dünser et al. 2003 Dosierungen zwischen 1-4 I.E./h Vasopressin bei variierenden Noradrenalindosierungen gegeben wurden, wohingegen die vorliegende Studie einen verhältnismäßig niedrigen Schwellenwert von max. 0,5 I.E./h Vasopressin nennt.[33,74] Hierbei wäre nun für weitergehende Studien interessant, in welchem Maß sich Noradrenalin und Vasopressin beeinflussen und inwieweit ein alleiniger Einsatz von Vasopressin mit dann möglicherweise höheren Dosierungen die Ergebnislage bezüglich erwünschter und unerwünschter Wirkungen verändert.

Severson et al. 2020 zeigen in ihrer Studie, dass der medikamentöse Einsatz von Vasopressin zu einer Erhöhung des Serumlaktats führt.[75] Dies wiederum steht im Einklang mit dem Ergebnis dieser Studie, in der Laktat als prädiktiver Marker der NOMI festgelegt wurde und ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang von der Gabe von Vasopressin und der Laktaterhöhung bzw. dem Auftreten von NOMI aufgezeigt werden konnte.

Diese aufgeführten sehr heterogenen Ergebnisse bezüglich der Therapie mit Vasopressin müssen allerdings genauer im Kontext der unterschiedlich hohen Dosierungen eingeordnet werden.

Laut Nygren, Thorén et al. 2009 verschlechtern niedrige bis mittlere Dosierungen (1,2 – 4,8 I.E./h) von Vasopressin die Mukosaperfusion im Mesenterium bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock nach kardiochirugischen Eingriffen.[63] Die internationale Leitlinie Surviving Sepsis Campaign empfiehlt als Maximaldosis 3,6 I.E./h für Vasopressin[50], wohingegen Ouden 2,4 I.E./h als therapeutische Obergrenze nennt.[67] Malay, Ashton et al. 2004 wiederum beschreiben ab einer Überschreitung von 6,0 I.E./h von Vasopressin eine signifikante Reduzierung des mesenterialen und renalen Perfusion.[71] Sastry et al. 2014 schildern, dass durch eine hohe Vasopressor-Gabe (3,6 mg total) das Risiko für eine mesenteriale Ischämie deutlich ansteigt, nennen dabei aber keine genaueren Vasokonstriktoren.[27] Dünser, Mayr et al. 2003 hingegen berichten von unerwünschten Nebenwirkungen unabhängig der Dauer oder Dosierung von Vasopressin.[36]

Die Studie von Anantasit et al. 2014 hingegen kommt zu dem Ergebnis, dass das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen nicht durch die Dosierung von Vasopressin erhöht wird, sondern eine genetische Komponente Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Hierbei identifizierten sie den genetischen Polymorphismus rs28418396 bei dem Genotyp AA nahe des Arginin-Vasopressin-Rezeptorgens 1b, welcher beim Vorliegen bei den Patient:innen die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen signifikant erhöhte.[76]

In der vorliegenden Studie wurde ein vergleichsweise niedriger Schwellenwert von 0,5 I.E./h als Maximaldosis für Vasopressin ermittelt. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es keinen international einheitlichen Standard bezüglich der Konzentrationsangaben von Vasopressin gibt und daher Konzentrationsangaben von z.B. I.E./min aus der Literatur für eine einheitliche Darstellung in der vorliegenden Arbeit umgewandelt werden mussten. Eine direkte Vergleichbarkeit der Literaturdaten ist daher nicht gegeben. Erst nach Umrechnung der Dosierungsangaben kann eine vergleichende Aussage versucht werden, die jedoch eine nur vorsichtige Interpretation zulässt, da die umgewandelten Angaben mit Konzentrationsangaben in Minuten, nun als Angabe in Stunden, wesentlich höher wirken als eigentlich eingesetzt. Dadurch ergibt sich die Empfehlung für zukünftige Studien und Publikationen, eine einheitliche Konzentrationsangabe anzustreben und neben der Maximaldosierung auch die exakte Dauer der Vasopressingabe zu dokumentieren und mitzubeurteilen, um ein ganzheitliches Bild des Risikofaktors Vasopressin für NOMI zu erfassen.

Mit dem Ergebnis der vorliegenden Dissertation und den Ergebnissen der Literaturrecherche kann festgehalten werden, dass sich international die Behandlungsstandards der

Intensivmedizin stark unterscheiden. Schon allein die unterschiedlichen Konzentrationsangaben erschweren eine einheitliche Aussage, ebenso wie unterschiedliche Präparate und Therapieschemata. Dennoch kann festgehalten, dass sich eine vorsichtig kalkulierte und gut kontrollierte Dosierung von Vasopressin empfiehlt.

Ein gänzlicher Verzicht auf Vasopressin aufgrund des erhöhten Risikos der Entwicklung einer NOMI könnte diskutiert werden, allerdings ist Vasopressin als hochpotenter Vasokonstriktor in der Therapie des katecholaminrefraktären Schocks hoch wirksam und derzeit Erstlinientherapie.[50,55] Hierbei sollte in folgenden Studien der Fokus auf die Fragestellung gelegt werden, ob Vasopressin allein oder in Kombination mit anderen Katecholaminen zu den gewünschten und auch unerwünschten Wirkungen führt.

Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist daher derzeit die bessere Alternative, dass bei der gut kalkulierten Gabe von Vasopressin eine intensivmedizinische Überwachung stattfindet, welche die NOMI als mögliche Komplikation einbezieht und frühzeitige Diagnostik erwägt, um ggf. rechtzeitig und richtig intervenieren zu können.

In Bezug auf andere Vasopressoren und Katecholamintherapien kann aufgrund des Studiendesigns keine genauere Aussage zur Erhöhung des Risikos einer NOMI oder therapeutischen Risikokonzentrationen getroffen werden.

4.2 Beurteilung weiterer Risikofaktoren der NOMI

Neben der Vasopressintherapie gibt es weitere bereits erforschte Risikofaktoren für die Entwicklung einer NOMI, welche jedoch nicht bzw. kaum vermeidbar sind, wie z.B. kardiochirurgische Eingriffe oder die Hämodialyse.[19,26] Ein Verzicht auf diese ist bei multimorbiden Patienten keine realistische und zielführende Option.

In der vorliegenden Studie konnte bei kardiochirurgischen Patient:innen zusätzlich der Risikofaktor der kardiochirurgischen Voroperation bestätigt werden, welcher mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit eine Laktaterhöhung und die Entstehung einer NOMI begünstigte. Wie bereits in Kapitel 1.1.4 genannt, ist hierbei die intraoperative Manipulation des Blutdrucks und -flusses für die Entwicklung einer NOMI förderlich und als eine mögliche Erklärung dieses Ergebnisses anzusehen.[13,19] Die Aussage, dass bei bereits kardiochirurgisch vorbelasteten Patient:innen das Risiko für eine NOMI erhöht ist, lässt sich aber auch so interpretieren, dass jene Patient:innen sich bereits in einem höheren Krankheitsgrad mit Multimorbidität befinden und dadurch bereits das allgemeine Risiko für Komplikationen steigt.[6,8,14] Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass die kardiochirurgisch vorbelasteten

Patient:innen durch ihre kardialen Vorerkrankung anfälliger für Herzauswurfproblematiken und dadurch eher für eine Hypoperfusion der Mesenterien und folgender NOMI gefährdet sind.[5] Die genaue Erklärung für das erhöhte Risiko lässt sich durch die vorliegende Arbeit nicht weiter definieren, dafür wären weitere Studien mit genauem Fokus auf die Pathophysiologie der NOMI notwendig.

Die prädiktiven Variablen der KHK, des Nierenversagens und weiterer Vorerkrankungen sind in dieser Arbeit nicht signifikant, da hierbei ein Zusammenspiel der Multimorbidität wahrscheinlich ist und aufgrund der begrenzten Studienpopulation nicht speziell einzelne Vorerkrankungen hervorgehoben werden können/konnten.

Eine spezielle Operationsart als Risikofaktor einer NOMI konnte ebenfalls in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden, auch wenn es in der Literatur einige Studien bezüglich einer erhöhten Prävalenz von NOMI bei chirurgischen Interventionen mit aortokoronarem Bypass (ACB) gibt.[13,26] Dies lässt sich auf die limitierte Fallzahl der NOMI in der vorliegenden Arbeit zurückführen, welche keine genaue Aussage dazu ermöglicht. Zur Untersuchung und Beurteilung dessen wäre eine große multizentrische Studie mit Fokus auf die einzelnen Operationstechniken notwendig.

4.3 Beurteilung des Risikomarkers Laktat

In Hinblick auf eine frühzeitigere Diagnosestellung der NOMI und somit der Verhinderung eines fatalen Krankheitsverlaufs ist Laktat im Gespräch als Marker für ischämische Vorgänge im Körper und wird somit auch als prädiktiver Marker für die Diagnose der NOMI diskutiert.[5,25]

Laktat wird vielfältig von verschiedensten Zellen des Körpers produziert, hierbei ist bei allen die anaerobe Glykolyse der Antrieb.[36,37] Das heißt wiederum, dass ein erhöhtes Laktat im Blut nicht automatisch ortspezifisch eine Ischämie im Mesenterium anzeigt. Gerade bei den multimorbiden Patient:innen gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten, woher das erhöhte Laktat im Körper stammen könnte.[39]

Björck, Koelemay et al. 2017 sind daher der Meinung, dass Laktat nicht als frühzeitiger Biomarker für die NOMI gewertet werden könne, da dieses schnell über die Leber metabolisiert werde und nur flüchtig im Blut vorhanden sei.[7] In der ESTES-Leitlinien von 2016 zur Akuten Mesenterialen Ischämie und in der retrospektiven Studie von Leone et al. 2015 gibt es ähnliche Empfehlungen, da ein niedriges Laktatlevel nicht automatisch eine AMI ausschließe und für die Diagnosefindung nicht sensitiv genug und daher ungeeignet sei.[14,35]

Brillantino, Iacobellis et al. 2018 hingegen sind der Auffassung, dass Laktat durchaus bei einer Erhöhung von über 2,05 mmol/l hinweisend für die Diagnose der AMI und NOMI sei. Allerdings ergänzen sie, dass dies nur gelte, wenn andere Erkrankungen, wie Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes oder Alkoholabusus welche den Laktatwert beeinflussen könnten, ausgeschlossen werden können.[41] Dies wiederum steht im Einklang mit der Aussage, dass Laktat vielfältig beeinflusst werden kann und daher als diagnostisches Mittel der NOMI eher eingeschränkt zu verwenden sei.[39]

In der Studie von Wurm, Cho et al. 2018 kann ein Zusammenhang von erhöhtem Laktat (12-18 mmol/l) und dem Auftreten von NOMI nach kardialem Arrest aufgezeigt werden, hierbei empfehlen sie zusätzlich ein CT-Scan zur Festigung des klinischen Verdachts einer NOMI.[77] Dies korrespondiert mit weiteren Studien, welche bildgebende Verfahren wie Angiographie oder Computertomographie zur endgültigen Diagnosestellung der NOMI empfehlen. [5,7,15]

Paul, Bougouin et al. 2020 beschreiben eine initiales Laktat von > 5 mmol/l als Risikofaktor für die Entwicklung einer NOMI nach kardialem Arrest.[16] Gleiches gilt für Groesdonk et al. 2013, sie nennen ebenfalls einen Laktatwert > 5 mmol/l als Risikofaktor zur Entwicklung einer radiografisch diagnostizierten NOMI nach kardiochirurgischen Eingriffen.[25] Lim, Kim et al. 2017 bestätigen in ihrer Fall-Kontroll-Studie das erhöhte Laktat als Risikofaktor, nennen jedoch keine genauen Cut-off-Werte, und stellen zusätzlich persistierend hohe Laktatwerte beim Auftreten von NOMI fest.[32]

Laktat wird von Caluwaerts et al. 2019 auch als prognostischer Faktor für das Überleben nach dem Auftreten einer mesenterialen Ischämie gehandelt, hierbei verschlechtert ein höherer Laktatwert von > 2 mmol/l 24 Stunden nach der Diagnosestellung die Mortalität von kritisch kranken Patienten.[42] Ähnliches berichten Leone et al. 2015, hierbei wird als Cut-Off-Punkt für das Überleben der Patient:innen ein Laktatwert von 2,7 mmol/l genannt.[35]

Dass Laktat als Indikator für die Schwere und Dauer der bestehenden Ischämie gilt, konnte von Brillantino, Iacobellis et al. 2018 nicht bestätigt werden,[41] wohingegen andere Studien durchaus eine Korrelation von Laktat und der Schwere der mesenterialen Ischämie sehen, wodurch eine Laktaterhöhung gleichzeitig mit einer höheren Letalität vergesellschaftet ist.[38,78]

In der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-System von 2010, welche 2018 nur geringfügig aktualisiert werden musste, wird ein Laktatwert von > 2 mmol/l nur als allgemeiner Hinweis auf eine postoperative Kreislaufdysfunktion, wie z.B. Mikrozirkulationsstörung oder auch Hypoperfusion in Geweben, gewertet.[79] Dies steht allerdings im Einklang mit der verbreiteten Theorie, dass die NOMI auf einer Hypoperfusion und einem „low flow state“ basiert. [7,13,26]

Die derzeit überwiegende Meinung ist, dass das Laktat aufgrund der Vielzahl an möglichen Ursachen einer Hyperlaktatämie als Biomarker nicht spezifisch und aussagekräftig genug über Diagnose, Schwere oder Prognose der NOMI ist und aufgrund dessen eher nebensächlich betrachtet werden sollte.[50]

Und doch kann mit dieser Dissertation, in der alle Patient:innen, welche eine NOMI entwickelten, Laktatwerte von > 5 mmol/l aufzeigten, und den Erkenntnissen der Studien von Wurm, Cho et al. 2018 [77], Groesdonk et al. 2013[25] und Paul, Bougouin et al. 2020[16], ein hoher Laktatwert von > 5 mmol/l als Effekt der Abschätzung für größere ischämische Prozesse wie z.B. der NOMI anerkannt werden, welcher die Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzt:innen bei klinischem Verdacht einer postoperativen Komplikation wecken und umgehend weiterführende Diagnostik indizieren sollte.[38,78]

Dabei vermag, wie bereits erwähnt, ein erhöhtes Laktat von > 5 mmol/l zwar nicht allein zur Diagnose einer NOMI führen, aber das Zusammenspiel aus erhöhtem Laktat als prädiktiven Marker und unklarem Allgemeinzustand in Kombination mit vorheriger kardiochirurgischer Intervention sollte den Fokus auf eine intestinale Ischämie legen.[50] Durch bildgebende Verfahren kann die Diagnose weiter eingegrenzt werden und auch hierbei sollte bei massiv erhöhtem Laktat und unklarer Bildgebung die Diagnose einer NOMI nicht verworfen, sondern weiter als Differentialdiagnose überprüft werden.[15,77] Dabei sollte eine regelmäßige Überprüfung der Laktatwerte stattfinden, um die Tendenz der Erkrankung zu beurteilen und entsprechend agieren zu können.[38]

Zusätzlich ist auch die allgemein gute Verfügbarkeit von Laktat als klinischer Biomarker als positiv zu bewerten, da dieser schnell und relativ unkompliziert getestet werden kann und im klinischen Alltag weit verbreitet ist.[80] Aufgrund dessen wurde die Entscheidung getroffen, Laktat als prädiktiven Risikomarker zur Untersuchung in dieser Studie zu verwenden.

Zu weiteren Risikomarkern kann aufgrund des Studiendesigns keine genauere Aussage getroffen werden.

4.4 Studienlimitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse, nicht um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, wodurch die vorliegenden Bedingungen rückblickend nur eingeschränkt beurteilbar sind und möglicherweise Störfaktoren übersehen worden sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch Komorbiditäten, Arztbriefe

durch unterschiedliche Ärzt:innen und weitere unbekannte Determinanten die retrospektiven Daten und somit die Ergebnisse beeinflusst wurden.
Ein weiterer zu erwähnender Aspekt ist, dass es sich um eine kleine monozentrische Studie mit geringer Studienpopulation handelt, die für eine allgemeingültige Aussage nicht groß genug ist und möglichweise einem Selektions-Bias unterliegt.

Die Diagnose einer NOMI ist eher selten und vermutlich aufgrund der unklaren Pathophysiologie weiterhin unterdiagnostiziert, da eine Obduktion bei der allgemeinen Diagnose des Multiorganversagen oder Sepsis oft nicht durchgeführt wird, wodurch die endgültige Todesursache ungeklärt bleibt und eine mögliche NOMI übersehen werden kann. Die Diagnose der NOMI wurde bei der vorliegenden Arbeit aus den vorliegenden Arztbriefen übernommen und weder mittels einer Obduktion bestätigt, noch wurden die Todesfälle der restlichen Studienpopulation obduziert, um unerkannte Fälle von NOMI zu ermitteln.
Eine weitere Einschränkung liegt in dem ausgewählten Biomarker Laktat, der, wie in Kapitel 1.1.8 und 4.3 beschrieben, als verhältnismäßig unspezifisch für die Diagnose der NOMI eingestuft wird, jedoch aus Mangel an derzeitigen Alternativen der Klinik und dabei aber allgemein guter klinischer Verfügbarkeit hier angewendet wird.

4.5 Ausblick

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Dissertation und der aktuellen Literatur kann davon ausgegangen werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Vasopressin und NOMI sehr wahrscheinlich ist. Allerdings erschweren die unterschiedlichen Konzentrationsangaben bei der Gabe von Vasopressin und Einsatz verschiedener Derivate und Analoga eine allgemeingültige Aussage, weshalb eine internationale Vereinheitlichung der Konzentrationsangaben durchaus als sinnvoll zu erachten ist und die Zusammenarbeit bei Entwicklung von Leitlinien und Therapiestrategien und der weiteren Forschung erleichtern würde.

Vasopressin sollte in Hinblick auf die beschriebenen Ergebnisse therapeutisch eher zurückhaltend eingesetzt und der Einsatz unter Berücksichtigung der Risikofaktoren regelmäßig evaluiert werden.

In Bezug auf die Biomarker der NOMI wurde in dieser Studie Laktat als einziger Marker untersucht, welcher zwar nicht sehr sensitiv oder spezifisch bezüglich NOMI, aber klinisch gut verfügbar ist und als Abschätzungsmarker richtungsweisend ist. Derzeit werden weitere Surrogatparameter diskutiert, allerdings bisher ohne überzeugende Sensitivitäten und Spezifitäten sowie guter klinischer Verfügbarkeit.

Diese große Diskrepanz der Marker für NOMI und die bisher nicht zufriedenstellenden Sensitivitäten und Spezifitäten speziell bezüglich (nicht okklusiver) mesenterialer Ischämien bedürfen einer weiteren Erforschung, damit neben der Bildgebung ebenso klinische und laborchemische Biomarker, die dann auch schnell und einfach in kleineren Krankenhäusern und peripheren Stationen zur Verfügung stehen, zur schnellen und korrekten Diagnosestellung der NOMI hinführen und somit die Therapie und Prognose verbessern können.

Aufgrund dessen ist eine prospektive und multizentrische Studie erstrebenswert, welche speziell die NOMI fokussiert, um als wichtigstes Ziel die Erkrankung in ihrer Pathophysiologie zu begreifen und dann weitergehend die Prävention und frühzeitige Diagnosestellung durch sensitivere und spezifischere Surrogatmarker verbessern und weitere Risikofaktoren identifizieren und verifizieren.

5 Zusammenfassung

Die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) ist eine schwerwiegende postoperative Komplikation in der Herz- und Gefäßchirurgie, die zwar selten, aber wenn mit einer sehr hohen Mortalitätsrate auftritt. Da die Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist und sich die Diagnosestellung weiterhin schwierig gestaltet, ist die Prävention und die Identifizierung von Risikoparametern für die Entwicklung einer NOMI wichtig.

In der Studie der vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv Risikoparameter für die Genese der NOMI im Rahmen einer Hyperlaktatämie von >5 mmol/l bei kardiochirurgischen Patient:innen der Intensivstation unter besonderer Berücksichtigung der Vasopressortherapie mit Vasopressin ermittelt. Laktat gilt zwar als niedrig sensitiver und schwach spezifischer prädiktiver Surrogatmarker für die Diagnose einer NOMI, doch durch die hohe Verfügbarkeit im medizinischen Alltag ist es eine gute Möglichkeit, um einen klinischen Hinweis für die NOMI bei sonst unspezifischen Symptomen zu erhalten und so eine weitere fokussierte Diagnosefindung zu initiieren.

Es zeigte sich als Resultat, dass die postoperative Therapie mit Vasopressin mit einem signifikant höheren Risiko für eine Hyperlaktatämie im Rahmen einer NOMI vergesellschaftet und somit aufgrund der hohen Mortalitätsrate der NOMI prognostisch negativ relevant für Patient:innen war. Es konnte jedoch eine therapeutische Risikokonzentration von 0,5 I.E./h Vasopressin als Maximaldosis festgelegt werden, unterhalb derer die erwünschten Effekte überwiegen und der Vasopressor als potenter Vasokonstriktor ohne erhöhtes Risiko einer NOMI eingesetzt werden kann.

Weitergehend konnte neben der Vasopressintherapie noch die kardiochirurgische Vorbelastung als patientenspezifischer Marker ermittelt werden; Patient:innen, die sich zuvor bereits eine kardiochirurgische Operation unterzogen hatten, hatten in dieser Studie bei Aufenthalt auf der Intensivstation ein doppelt so hohes Risiko, eine NOMI zu entwickeln. Speziell operative Risikomarker konnten nicht festgelegt werden.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse sollte daher in der Kardiochirurgie, insbesondere bei bereits voroperierten Patient:innen, in der postoperativen Therapie der Einsatz von Vasopressin sorgfältig abgewogen und niedrigdosiert unterhalb des Schwellenwerts von 0,5 I.E./h kalkuliert werden und dabei eine regelmäßige Überprüfung der klinischen Parameter erfolgen, um die Entwicklung einer NOMI rechtzeitig zu erkennen und dann therapeutisch intervenieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, eds. *Innere Organe.* 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie; Band 3.
2. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. THE MESENTERIC CIRCULATION. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(2):289-306.
3. Gerd Herold. Innere Medizin 2022. In: *Innere Medizin 2022*: De Gruyter; 2021.
4. Ende N. Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med*. 1958;258(18):879-881.
5. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *European radiology*. 2002;12(5):1179-1187.
6. Lock G. Acute intestinal ischaemia. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2001;15(1):83-98.
7. Björck M, Koelemay M, Acosta S, et al. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2017;53(4):460-510.
8. Mazzei MA, Volterrani L. Nonocclusive mesenteric ischaemia: think about it. *La Radiologia medica*. 2015;120(1):85-95.
9. Pérez-García C, Miguel Campos E de, Fernández Gonzalo A, et al. Non-occlusive mesenteric ischaemia: CT findings, clinical outcomes and assessment of the diameter of the superior mesenteric artery. *The British journal of radiology*. 2018;91(1081):20170492.
10. Al-Diery H, Phillips A, Evennett N, Pandanaboyana S, Gilham M, Windsor JA. The Pathogenesis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia: Implications for Research and Clinical Practice. *Journal of intensive care medicine*. 2019;34(10):771-781.
11. Wilcox MG, Howard TJ, Plaskon LA, Unthank JL, Madura JA. Current theories of pathogenesis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia. *Digest Dis Sci*. 1995;40(4):709-716.
12. Haglund U, Lundgren O. Non-occlusive acute intestinal vascular failure. *The British journal of surgery*. 1979;66(3):155-158.
13. Guillaume A, Pili-Floury S, Chocron S, et al. Acute Mesenteric Ischemia Among Postcardiac Surgery Patients Presenting with Multiple Organ Failure. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2017;47(3):296-302.
14. Tilsed JVT, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2016;42(2):253-270.
15. Bourcier S, Oudjit A, Goudard G, et al. Diagnosis of non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):112.
16. Paul M, Bougouin W, Legriel S, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of non-occlusive mesenteric ischaemia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;157:211-218.
17. John AS, Tuerff SD, Kerstein MD. Nonocclusive mesenteric infarction in hemodialysis patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(1):84-88.
18. Stahl K, Rittgerodt N, Busch M, et al. Nonocclusive Mesenteric Ischemia and Interventional Local Vasodilatory Therapy: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Journal of intensive care medicine*. 2020;35(2):128-139.
19. Mitsuyoshi A, Obama K, Shinkura N, Ito T, Zaima M. Survival in nonocclusive mesenteric ischemia: early diagnosis by multidetector row computed tomography and early treatment with continuous intravenous high-dose prostaglandin E(1). *Annals of surgery*. 2007;246(2):229-235.

20. Quiroga B, Verde E, Abad S, et al. Detection of patients at high risk for non-occlusive mesenteric ischemia in hemodialysis. *The Journal of surgical research*. 2013;180(1):51-55.
21. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of internal medicine*. 2004;164(10):1054-1062.
22. Piton G, Cypriani B, Regnard J, Patry C, Puyraveau M, Capellier G. Catecholamine use is associated with enterocyte damage in critically ill patients. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2015;43(5):437-442.
23. Stroeder J, Klingele M, Bomberg H, et al. Occurrence and severity of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) after cardiovascular surgery correlate with preoperatively assessed FGF-23 levels. *PloS one*. 2017;12(8):e0182670.
24. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
25. Groesdonk HV, Klingele M, Schlempp S, et al. Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145(6):1603-1610.
26. Bomberg H, Stroeder J, Karrenbauer K, et al. Establishment of Predictive Models for Nonocclusive Mesenteric Ischemia Comparing 8,296 Control with 452 Study Patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2019;33(5):1290-1297.
27. Sastry P, Hardman G, Page A, et al. Mesenteric ischaemia following cardiac surgery: the influence of intraoperative perfusion parameters. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014;19(3):419-424.
28. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron. Clinical practice*. 2005;101(2):c87-93.
29. Yukaya T, Saeki H, Taketani K, et al. Clinical outcomes and prognostic factors after surgery for non-occlusive mesenteric ischemia: a multicenter study. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2014;18(9):1642-1647.
30. Nilsson J, Hansson E, Andersson B. Intestinal ischemia after cardiac surgery: analysis of a large registry. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2013;8:156.
31. Juif A, Calame P, Winiszewski H, et al. Atherosclerosis is associated with poorer outcome in non-occlusive mesenteric ischemia. *European journal of radiology*. 2021;134:109453.
32. Lim JY, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Risk factor analysis for nonocclusive mesenteric ischemia following cardiac surgery: A case-control study. *Medicine*. 2017;96(37):e8029.
33. Bomberg H, Groesdonk HV, Raffel M, et al. Vasopressin as Therapy During Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(3):813-819.
34. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2013;27(5):709-725.

35. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):667-676.
36. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* 3., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. Springer-Lehrbuch.
37. Pino RM, Singh J. Appropriate Clinical Use of Lactate Measurements. *Anesthesiology*. 2021;134(4):637-644.
38. Kramer A, Al Agha S, Böhm L, Michael M, Schulze-Bosse K, Bernhard M. Lactat in der Notfallmedizin. *Der Anaesthesist*. 2020;69(11):826-834.
39. Studer P, Vaucher A, Candinas D, Schnüriger B. The value of serial serum lactate measurements in predicting the extent of ischemic bowel and outcome of patients suffering acute mesenteric ischemia. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(4):751-755.
40. Cohen RD, Woods HF, Woods HF. *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis*. Oxford: Blackwell; 1976. Blackwell scientific publications.
41. Brillantino A, Iacobellis F, Renzi A, et al. Diagnostic value of arterial blood gas lactate concentration in the different forms of mesenteric ischemia. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2018;44(2):265-272.
42. Caluwaerts M, Castanares-Zapatero D, Laterre P-F, Hantson P. Prognostic factors of acute mesenteric ischemia in ICU patients. *BMC gastroenterology*. 2019;19(1):80.
43. Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Internal and emergency medicine*. 2017;12(6):821-836. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478489/.
44. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, eds. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9. Aufl. 2014. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. Springer-Lehrbuch.
45. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*. 2006;105(3):599-612; quiz 639-40. Available at: https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/105/3/599/8087/The-Vasopressin-SystemPhysiology-and-Clinical.
46. Thibonnier M, Berti-Mattera LN, Dulin N, Conarty DM, Mattera R. Signal transduction pathways of the human V1-vascular, V2-renal, V3-pituitary vasopressin and oxytocin receptors. In: *Advances in Brain Vasopressin*. Vol. 119: Elsevier; 1999:147-161. *Progress in Brain Research*.
47. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino8-D-arginine vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 1988;318(14):881-887.
48. Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of the vasopressin receptors. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. 2008;22(2):253-263.
49. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Annals of internal medicine*. 1985;103(2):228-239.
50. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(11):1181-1247.
51. Baumann G, Dingman JF. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. *The Journal of clinical investigation*. 1976;57(5):1109-1116.
52. Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;9:CD013103.

53. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(1):CD002147.
54. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004;350(2):105-113.
55. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* 9., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. Springer eBook Collection Medicine.
56. Habicher M, Zajonz T, Heringlake M, et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten : Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf – ein Update. *Der Anaesthesist*. 2018;67(5):375-379.
57. Yao R-Q, Xia D-M, Wang L-X, et al. Clinical Efficiency of Vasopressin or Its Analogs in Comparison With Catecholamines Alone on Patients With Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:563.
58. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Critical care (London, England)*. 2012;16(4):R154.
59. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-887.
60. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-523.
61. Moosbrugger H. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion.* 2., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. Springer-Lehrbuch.
62. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988.
63. Nygren A, Thorén A, Ricksten S-E. Vasopressin decreases intestinal mucosal perfusion: a clinical study on cardiac surgery patients in vasodilatory shock. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(5):581-588.
64. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93.
65. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):509-518.
66. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Critical care medicine*. 2003;31(5):1394-1398. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771608/.
67. Ouden DT den, Meinders AE. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *The Netherlands journal of medicine*. 2005;63(1):4-13.
68. van Haren FMP, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest*. 2003;124(6):2256-2260.
69. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Critical care medicine*. 2003;31(11):2646-2650.
70. Bangash MN, Kong M-L, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *British journal of pharmacology*. 2012;165(7):2015-2033.
71. Malay M-B, Ashton JL, Dahl K, et al. Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(6):1327-1331.

72. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(14):1555-1570. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473760/.
73. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, Bone H-G, van Aken H, Sielenkämper AW. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Critical care medicine*. 2004;32(1):194-200.
74. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107(18):2313-2319.
75. Severson KA, Ritter-Cox L, Raffa JD, Celi LA, Gordon WJ. Vasopressin Administration Is Associated With Rising Serum Lactate Levels in Patients With Sepsis. *Journal of intensive care medicine*. 2020;35(9):881-888.
76. Anantasit N, Boyd JH, Walley KR, Russell JA. Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Critical care medicine*. 2014;42(8):1812-1820.
77. Wurm R, Cho A, Arfsten H, et al. Non-occlusive mesenteric ischaemia in out of hospital cardiac arrest survivors. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 2018;7(5):450-458.
78. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med*. 2016;374(10):959-968.
79. Carl M, Alms A, Braun J, et al. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculary system. *GMS German Medical Science*. 2010;8:Doc12.
80. Collot V, Malinverni S, Haltout J, Schweitzer E, Mols P, Bartiaux M. Agreement between Arterial and Capillary pH, pCO2, and Lactate in Patients in the Emergency Department. *Emergency medicine international*. 2021;2021:7820041.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMS	Arteria mesenterica superior
AMI	Akute mesenteriale Ischämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index kg/m²
cAVK	Carotid-arterielle Verschlusskrankeit
CCS	Canadian Cardiovascular Society Klassifikation bei Angina pectoris
CK	Kreatinkinase
COPD	Chronic obstructive lung disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FGF-23	Fibroblast growth factor 23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
I.E.	Internationale Einheit
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
I-FABP	Intestinal fatty acid binding proteine
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDH	Laktatdehydrogenase

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAZE	Maze-Operation - kardiochirurgische Ablation
MEAN	Arithmetisches Mittel
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NOMI	(akute) Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie
NYHA	New York Heart Association Klassifikation bei Herzinsuffizienz
OMI	(akute) Okklusive mesenteriale Ischämie
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	Peripher-arterielle Verschlusskrankheit
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
TK	Trikuspidalklappe
TKE	Trikuspidalklappenersatz
TKR	Trikupidalklappenrekonstruktion
VHF	Vorhofflimmern

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.2.1 Tabellen

Tabelle 1: Charakteristika der NOMI-, Laktat >5 - und Gesamt-Gruppen 20
Tabelle 2: Fortsetzung der Charakteristika der NOMI-, Laktat >5 - und Gesamt-Gruppen.... 21
Tabelle 3: Ergebnis des t-Test der Gruppen „NOMI + Laktat“ und „Gesamt“ 22
Tabelle 4: Modellzusammenfassung der Linearen Regression 23
Tabelle 5: Logistische Regression der 7 Prädiktoren von „NOMI + Laktat“ und „Gesamt“ 23
Tabelle 6: Klassifizierungstabelle mit Sensitivität, Spezifität und Gesamtprozentsatz der logistischen Regression 23
Tabelle 7: Ergebnis der Bestimmung des optimalen Schwellenwertes für die Dosierung von Vasopressin in I.E/h mit Sensitivität und Spezifität durch den Youden-Index.....24

7.2.2 Abbildungen

Abbildung 1: Grafische Übersicht von Risikofaktoren der NOMI 8
Abbildung 2: Konfidenzintervalle und Odds Ratio der Prädiktoren der logistischen Regression. 24
Abbildung 3: ROC-Kurve mit einer Fläche von 0,74 unterhalb der Diagonale……..24

8 Publikationsverzeichnis

- Kongressbeitrag 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und gefäßchirurgie (DGTHG) 2023, Hamburg:
  „NOMI – association with the use of different vasoconstrictors in cardiac surgery“

9 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort/Datum Unterschrift

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne all den Menschen danken, die mir ermöglicht haben, diese Dissertation umzusetzen und mich auf die ein oder andere Art und Weise dabei unterstützt haben.

Als allererstes möchte ich meinen Eltern und meiner Oma danken, die wirklich immer an mich geglaubt und mit aufmunternden Worten motiviert und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Bernd Niemann und Frau Dr. Elisabeth Dominik, die mich als meine Mentor:innen durch diese Dissertation geleitet haben, welche all meine Fragen geduldig beantwortet haben, so sie absurd sie auch waren, und bei denen ich mich sehr gut aufgehoben gefühlt habe.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. Anja Kotzur, die mich als Freundin und Vorbild immer wieder motiviert und unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank Lara Brauer, Jennifer Zupanc und Katja Kotzur, ohne deren Hilfe ich wohl einmal mehr an der Statistik verzweifelt wäre.

Für die Durchsicht danke ich Katharina Schmidt, die beste Deutschlehrerin, die ich kenne und gute Freundin.

Zum Schluss möchte ich noch meiner Familie sowie meinen Mitbewohnerinnen und all den anderen lieben Freund:innen danken, die mich unterstützt, abgelenkt und motiviert haben, diese Dissertation zu schreiben.

Vielen Dank für alles!