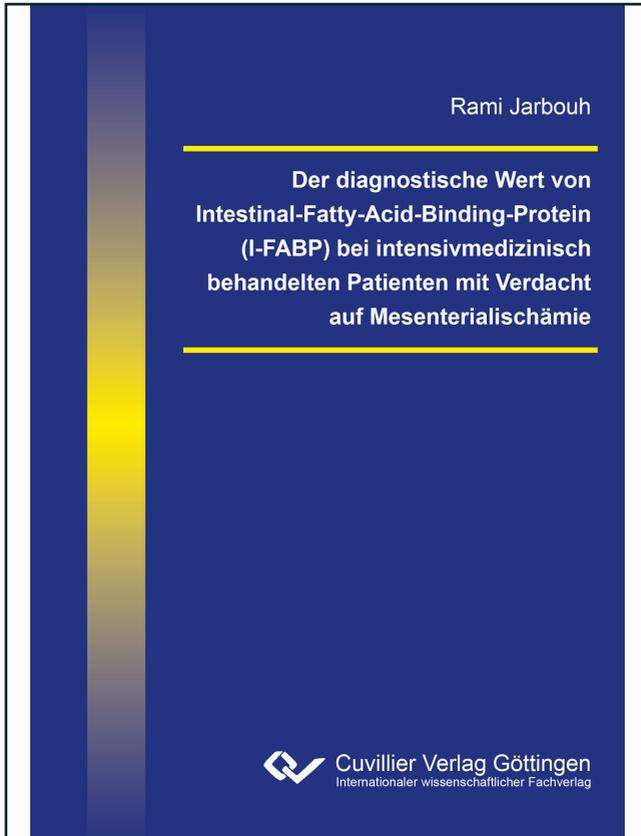




Rami Jarbough (Autor)

**Der diagnostische Wert von Intestinal-Fatty-Acid-Binding-Protein (I-FABP) bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit Verdacht auf Mesenterialischämie**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8188>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>



## 1. Einleitung

Die akute mesenteriale Ischämie (AMI) ist die Folge einer plötzlich eintretenden Durchblutungsstörung mesenterialer Organe (Mesenterialinfarkt), die von einer Minderdurchblutung bis hin zum vollständigen Erliegen der Blutversorgung reichen kann.

Hierbei ist in der Regel, bis zu ca. 85 %, die Arteria mesenterica superior (AMS) betroffen. Häufigste Ursache eines AMS-Verschlusses ist eine arterielle Embolie oder Thrombose (ca. 70 %), die sich, entsprechend dem Versorgungsgebiet der AMS, auf den Dünndarm und den proximalen Dickdarm auswirkt (Acosta 2010, Chang et al. 2006). Vorangegangene herz- oder gefäßchirurgische Eingriffe sowie altersbedingte Arteriosklerose und koronare Erkrankungen stellen hier naturgemäß ein besonderes Risiko für eine AMI dar. Akute mesenteriale Venenthrombosen (ca. 5–15 %) sind in der Ätiologie hier eher selten (Ghisletta et al. 1996, Acosta 2010). Neben Okklusionen können jedoch auch nicht okklusive Mechanismen (ca. 15–30 %) zu einer Ischämie führen (Trompeter et al. 2002, Acosta 2010). Diese nicht-okklusiven mesenterialen Ischämien (NOMI) resultieren aus einer splanchnischen Hypoperfusion oder Vasokonstriktion. Hier sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, Dialysefolgen und Therapien mit Vasopressoren/Katecholaminen als Auslöser zu nennen; also Voraussetzungen, die typisch für ältere Patienten auf einer Intensivtherapie-Station sind (Yu et al. 2009).

Betrifft das Geschehen den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica inferior, ca. 15 % aller AMI, können Schädigungen an Magen, Leber und Pankreas bzw. am Dickdarm die Folge sein.

Die genaue Inzidenz von AMI bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ist nicht bekannt. Sie ist u.a. vom Spektrum der in der Klinik behandelten Patienten abhängig. So ergaben retrospektive Analysen an Patienten nach cardiochirurgischen Eingriffen eine Rate an AMI von 0,1 bis 0,4% (Schutz et al. 1998, Allen et al. 1992). Angesichts schwieriger Diagnosestellung ist jedoch von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.

Infolge der Durchblutungsstörung kommt es in dem Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie neben einem Glukose- zu einem Sauerstoffmangel, was zum Zelltod führen kann. Betrifft dies Abschnitte des Darmes, so wird hierbei primär die die Mukosa geschädigt, was eine Translokation von Bakterien, To-



xinen sowie vasoaktiven Mediatoren in den Blutkreislauf zur Folge haben kann. Systemisches Entzündungssyndrom, Myokardschäden und Multiorganversagen sind die weiteren Folgen (Marston 1977, Piton und Capellier 2016). Je nach Schweregrad und Dauer der Gewebshypoxie kann sich eine transmurale Darmangrän entwickeln, die regelhaft zur Perforation, bakterieller Peritonitis, Sepsis und Tod führt.

Die Mortalitätsrate bei einer AMI wird mit 50 % (Bala et al. 2017) aber auch mit 60 bis 90 % angegeben (Florian et al. 2010, Kassahun et al. 2008). Im speziellen Umfeld einer ITS ist diese Rate jedoch bedingt durch das Alter der Patienten, deren Grund- und Nebenleiden sowie durch vorangegangene Operationen und Vasopressortherapie im höheren Bereich einzuordnen. So wird z. B. geschätzt, dass gastrointestinale Komplikationen bis zu 15 % aller postoperativen Todesfälle nach einer Herzoperation ausmachen (Hessel 2004).

Hierbei kommt der Früherkennung einer AMI eine in vielen Fällen lebensrettende Funktion zu. So konnte z. B. gezeigt werden, dass die AMI-bedingte Mortalität von 11 % bei Patienten, die in den ersten 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome operiert wurden, auf 73 % stieg, wenn die Operation später erfolgte (Aliosmanoglu et al. 2013).

Die richtige Diagnose gestaltet sich aber wegen der unspezifischen Symptome bereits bei wachen Patienten schwierig. Plötzliche abdominelle Schmerzen verbunden mit Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Diarrhöe (aber auch langdauernder postoperativer Ileus) sind die meistgenannten Symptome (Rami Reddy und Cappell 2017, Howard et al. 1996). Diese unspezifischen Symptome sind bei postoperativ betreuten Patienten einer Intensivtherapie-Station (ITS), mit denen sich diese Studie beschäftigt, häufig anzutreffen und daher für sich allein wenig aussagekräftig (Mastoraki et al. 2016). Eine klinische Untersuchung mit Palpation bringt meist wenig Erkenntnisgewinn. Oft steht die beschriebene Stärke des Schmerzes in keinem Verhältnis zu den Ergebnissen der körperlichen Untersuchung (Sreedharan et al. 2007). Darüber hinaus ist eine Verständigung mit intubierten Patienten nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Damit kommt der klinischen Erfahrung des Arztes eine besondere Rolle zu. Störungen der Darmpassage, Bedarf an Vasopressoren, Hyperlaktämie, Komorbiditäten oder medizinische Vorbehandlungen in ihrer Gesamtschau können zwar auf eine AMI schließen lassen, sind aber nicht ausreichend. Endoskopischen Untersuchungen sind in der Regel lediglich der obere Gastrointestinaltrakt und das Colon zugänglich, der längste Teil des Intesti-



nums bleibt verborgen. Zudem benötigt die invasive und aufwändige Diagnostik meist eine Darmvorbereitung, was den Zeitverzug erhöht. Mittels Computertomografie können arterielle oder venöse Thrombosen mit hoher Sicherheit diagnostiziert und Zeichen einer fortgeschrittenen Darmischämie, wie Gasbildung in der Darmwand oder der Pfortader, erkannt werden. Die Diagnosestellung einer AMI im frühen Stadium sowie einer NOMI ist weniger sicher. Der diagnostische Goldstandard für arterielle mesenteriale Gefäßverschlüsse und NOMI ist die digitale Subtraktionsangiografie, die jedoch mit den Nachteilen Invasivität, Zeitverzug, Patiententransport und intraarterielle Kontrastmittelgabe behaftet ist. Je nach der vorgehaltenen Logistik bedeuten diese apparativen Untersuchungen also Zeitverzug und Transport bei schwerkranken und zum Teil kreislaufinstabilen Patienten. So ist in Anbetracht einer fehlenden raschen, aussagekräftigen und nicht-invasiven Diagnostik in der Regel eine sofortige explorative Laparotomie angezeigt.

Damit ergibt sich der dringende Bedarf für einen AMI-spezifischen Marker, der auch im Frühstadium einer AMI einen hohen diagnostischen Wert besitzt. Die bislang geprüften Marker für eine AMI zeigen jedoch insgesamt eine unbefriedigende Sensitivität und Spezifität. Dies gilt für alle Standardparameter wie Laktatanstieg, Leukozytose, Azidose, C-reaktives Protein, Procalcitonin, wobei besonders die Rolle von Laktat recht unterschiedlich beurteilt wird (Brillantino et al. 2017, Ambe et al. 2017, van Noord et al. 2011, Yukaya et al. 2014, van der Voort et al. 2014, Evennett et al. 2009, Murray et al. 1994). Bei den Patienten einer ITS sind diese Marker jedoch bei vielen Patienten auf Grund von Komorbiditäten und Sepsis bereits pathologisch und nicht für eine AMI spezifisch.

Als ein spezifischer und vielversprechender Marker der intestinalen Ischämie wird das Intestinal-Fatty-Acid-Binding-Protein (I-FABP) diskutiert. Das I-FABP ist ein zytosolisches Transportprotein für Fettsäuren und andere lipophile Substanzen wie Eicosanoide und Retinoide. Es wird fast ausschließlich in den reifen Enterozyten der Dünn- und Dickdarmmukosa synthetisiert. Die Konzentrationen in Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon betragen ca. 2, 5, 1 und 0,3 µg/g (Schellekens et al. 2014, Pelsers et al. 2003). Durch das geringe Molekulargewicht von 15 kDa und die distale Lokalisation der reifen Enterozyten an den Spitzen der Darmzotten ist es bei Mukosaschäden früh in Serum und Urin nachweisbar. Hiermit ergibt sich ein theoretisches Potenzial, das mit der hohen diagnostischen Wertigkeit des herzspezifischen FAB-Proteins vergleich-



bar sein könnte, das sich seit 1988 (Glatz et al. 1988) neben Troponin zum zweiten Goldstandard bei der Diagnose von Myokardinfarkt entwickeln hat (Inoue et al. 2011).

In mehreren Studien an Patienten mit akutem Abdomen konnte I-FABP als Marker einer AMI bestätigt werden (Lieberman et al. 1997, Kanda et al. 2011, Thuijls et al. 2011, Shi et al. 2012, Shi et al. 2015, Matsumoto et al. 2014). Auch in der Diagnostik der nekrotisierenden Enterocolitis von Neugeborenen erwies sich I-FABP als guter oder unterstützender Marker (Schurink et al. 2014, Schurink et al. 2015, Tian et al. 2016, Yang et al. 2016), wie auch beim strangulierenden Darmverschluss (Kittaka et al. 2014, Cronk et al. 2006). Die Ergebnisse der I-FABP-Diagnostik sind also insgesamt erfolgversprechend, was auch den erst kürzlich erschienenen Übersichtsarbeiten entnommen werden kann (Sun et al. 2016, Derikx et al. 2017, Treskes et al. 2017).

Bei ITS-Patienten ergaben die ersten Untersuchungen zur Wertigkeit von I-FABP in der Diagnostik von AMI z.T. widersprüchliche Resultate (Ludewig et al. 2017, Vermeulen Windsant et al. 2012, van der Voort et al. 2014). Mit der vorliegenden Studie soll ein Beitrag zur Klärung der Frage geleistet werden, inwieweit die diagnostische Wertigkeit von I-FABP auch unter den erschwerten diagnostischen Bedingungen einer Intensivtherapie-Station bestätigt werden kann.



## 2. Ziele der Arbeit

Diese Studie soll Information zu folgenden Fragen liefern:

- Bestehen unterschiedliche Spiegel von I-FABP bei Patienten mit und ohne Mesenterialischämie zum Zeitpunkt des klinischen Verdachts sowie am Vortag und den drei Tagen danach?
- Besitzen I-FABP-Bestimmungen im Urin und Serum eine unterschiedliche diagnostische Wertigkeit für die Diagnostik einer AMI?
- Wie hoch sind Sensitivität und Spezifität von I-FABP, CRP, Laktat und Procalcitonin für die Diagnostik einer AMI?
- Welchen diagnostischen Stellenwert besitzt letztendlich die einmalige I-FABP- Bestimmung im Serum und Urin zum Zeitpunkt des klinischen Verdachts?





### 3. Methodik

#### 3.1 Patienten

Über eine Zeitspanne von neun Monaten wurden alle Patienten der multidisziplinären ITS des Universitätsklinikums Jena (UKJ), die unspezifische oder spezifische Symptome einer akuten Mesenterialischämie (AMI) aufwiesen, auf drei Einschlusskriterien für die Studie hin geprüft:

- Klinisch: Dringender klinischer Verdacht auf AMI, z.B. schwere Störung der Darmpassage mit steigendem oder andauerndem Bedarf an Vasopressoren
- Serologisch: Hyperlaktatämie mit einem Erstanstieg über 3,5 mmol/l oder postoperativ über 12h persistierenden Werten über 5,0 mmol/l
- Apparativ: Endoskopischer Nachweis (ischämische Mukosa, transmurale Nekrose) oder computertomografischer Nachweis (Pneumatosis intestinalis, Verschluss der AMS)

Patienten, die mindestens eines der drei Einschlusskriterien erfüllten, wurden vorerst in die Studie aufgenommen und später einer von zwei Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Ischämie

Im Rahmen einer Laparotomie klinisch oder histologisch sicher bestätigter Befund eines ischämischen Schadens am Darm.

- Gruppe 2: Keine Ischämie

Ohne klinischen oder histologischen Befund einer AMI und einer Überlebensdauer von mindestens 7 Tagen nach Studieneinschluss.

Ausschlusskriterien waren: Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft sowie fehlende schriftliche Einwilligung durch den Patienten oder seinen gesetzlichen Vertreter innerhalb von 96 h nach Studieneinschluss.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des UKJ unter der Antragsnummer 4028-03/14 genehmigt.



### 3.2 Untersuchungsmaterial

Als Blutproben standen die Reste der Serumproben aus Routineblutentnahmen zur Verfügung. Diese wurden täglich um 06:00 Uhr bzw. sofort nach der Aufnahme der Patienten auf der ITS entnommen.

Die Urinproben wurden sofort nach dem Einschluss in die Studie, also zum Zeitpunkt des Verdachts auf eine AMI, abgenommen. Fehlte die Einwilligung der Patienten 96h später, wurden diese Proben umgehend vernichtet.

Die Proben am Einschlussstag wurden mit „d = 0“ gekennzeichnet; entsprechend wurden die Proben vom Vortag und den drei Tagen danach mit d = -1, d = 1, d = 2 und d = 3 bezeichnet.

Alle Proben wurden zu 500 µl aliquotiert und bis zur Analyse bei -80 °C eingefroren und im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKCL) des UKJ bis zur Analyse aufbewahrt.

### 3.3 Probenanalyse

Die Analyse allen Proben erfolgte 14 Tage nach dem Einschluss des letzten Patienten in die Studie.

I-FABP in Urin und Serum wurde mit ELISA-Kit HK406-02 (Hycult Biotech, Uden, Niederlande) nach den Vorschriften des Herstellers bestimmt. Der Nachweis basiert auf dem indirekten Sandwich-Prinzip. Die Vertiefungen von Mikrotiterplatten sind mit Capture-Antikörpern überzogen, die humanes I-FABP erkennen und binden. Ein zweiter biotinylierter Tracer-Antikörper bindet an ein zweites Epitop von I-FABP. Ein dritter Streptavidin/Peroxidasegekoppelter Antikörper bindet wiederum mit dem Streptavidin an das Biotin des Tracer-Antikörpers. Die Peroxidase wandelt dann zugegebenes Tetramethylbenzidin in das blaue Diimin-Produkt um. Die Konzentration des photometrisch gemessenen Diimins ist proportional zu der Anfangskonzentration an I-FABP. Der vom Hersteller angegebene Messbereich von 47 bis 3.000 pg/ml wurde eingehalten. Proben mit Messwerten über 3.000 pg/ml wurden 2-fach bzw. 10-fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und erneut gemessen.

Laktat wurde photometrisch mit dem Kit Lactic Acid 9P18 bestimmt (Fisher Diagnostics, Middletown VA, USA). Hierbei wird, nach enzymatischer Spaltung durch Laktatdehydrogenase, Laktat in Pyruvat und Sauerstoffperoxid umge-



wandelt und ein vom Hersteller nicht offengelegtes Prochromogen zum Chromogen oxidiert.

C-reaktives Protein wurde mit dem immunturbidimetrischen Kit MULTIGEN CRP Vario nach den Vorschriften des Herstellers bestimmt (Abbott Laboratories Inc., Abbott Park IL, USA). Hierbei agglutiniert CRP an Latexpartikel-gebundenen Antikörpern und kann so mittels Nephelometer durch Extinktionsänderung quantifiziert werden.

Procalcitonin wurde mit dem Immunofluoreszenz-Assay BRAHMS PCT sensitive Kryptor (Brahms GmbH, Henningsdorf, Deutschland) mittels TRACE-Technologie (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) bestimmt. Bei dieser neuartigen Technologie wird nach Laseranregung Energie von einem Donor-Molekül (Europiumin-Kation fixiert in polyzyklisches Kryptat) auf ein Akzeptor-Molekül (XL665, Allophycocyanin) übertragen, wenn vorher eine Antigen/Antikörperreaktion stattgefunden hat. Die spezifische Fluoreszenz ist dann direkt proportional zur Antigen-Konzentration (hier Konzentration von PCT).

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die Beschreibung kategorialer Daten erfolgte durch absolute und relative Häufigkeiten. Metrische, normalverteilte Merkmale wurden anhand von Mittelwert, und Standardabweichung ansonsten durch Median sowie Minimum, Maximum und Quartilen beschrieben.

Die Unabhängigkeit zweier kategorialer Merkmale wurde mit dem exakten Fisher-Test getestet. Ob sich zwei unabhängige Gruppen hinsichtlich der Verteilung eines metrischen Merkmals unterscheiden, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet.

Bei dichotomen und metrischen Merkmalen wurde die Stärke eines Zusammenhangs anhand von Odds-Ratios quantifiziert. Bei metrischen Merkmalen wurden außerdem die Sensitivität, Spezifität für alle möglichen Cut-offs sowie die Fläche unter der Kurve berechnet. Bei der Kategorisierung metrischer Merkmale wurde der Cut-off mit dem größten Youden-Index (Güte des Cut-offs unter Abwägung von Sensitivität und Spezifität) gewählt.

Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig zum Signifikanzniveau 0.05. Für Datenaufbereitung und statistische Analyse wurde Stata/IC 14.2 für MS Windows sowie Excel Version 2016 verwendet.

