

**Zentrum für Experimentelle Medizin
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. Thomas Eschenhagen**

Bedeutung des NO-Synthase-Inhibitors asymmetrisches Dimethylarginin als prädiktiver Marker für das perioperative kardiovaskuläre Risiko

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

LENA DENTZ
aus Stuttgart

Hamburg 2006

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 08.12.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. R. Böger

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. T. Standl

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. T. Meinertz

Inhalt

1.	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	4
2.	Einleitung.....	5
2.1	Herz-Kreislauf-erkrankungen.....	5
2.2	Endotheldysfunktion.....	5
2.3	Bedeutung des Stickstoffmonoxids (NO).....	6
2.4	NO-Synthese.....	7
2.5	Hemmung der NO-Synthese.....	8
2.6	ADMA-Synthese und ADMA-Abbau.....	10
2.7	Die pathophysiologische Bedeutung von ADMA.....	11
2.8	Effekt der Gabe von N ^G -methyl-L-Arginin Hydrochlorid bei Patienten mit septischem Schock.....	12
2.9	Präoperative Risikoabschätzung.....	13
2.10	Ziel dieser Arbeit.....	16
3.	Material und Methoden.....	17
3.1	Studienprotokoll und Patientenauswahl.....	17
3.2	Primärer und sekundärer Endpunkt.....	17
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
3.4	Ablauf der Studie.....	18
3.5	Definition der Ereignisse.....	19
3.6	Bestimmung von ADMA im Serum.....	21
3.7	Angewandte statistische Verfahren.....	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Erhebungsdaten aller Patienten.....	26
4.2	ADMA und Ereignisse in der peri- und postoperativen Phase.....	30
4.3	Ereignisse nach ASA-Klassifikation und Revised Cardiac Risk Index...33	
4.4	Univariate Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt.....33	
4.5	Receiver-Operator-Kurve.....	36
4.6	ADMA und Krankenhausaufenthaltsdauer.....	36

4.7	ADMA als unabhängiger Marker für unerwünschte Ereignisse.....	36
5.	Diskussion.....	41
6.	Zusammenfassung.....	48
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	49
8.	Literaturverzeichnis.....	51
9.	Anhang.....	61
9.1	Erhebungsbogen.....	61
9.2	Ereignisbogen.....	62
9.3	Follow-up-Bogen.....	63
10.	Danksagung.....	64
11.	Lebenslauf.....	65
12.	Erklärung.....	66

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Während des peri- und postoperativen Zeitraums sind viele Patienten einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ausgesetzt, das durch die bisher erforschten Marker nicht zufriedenstellend vorhergesagt werden kann.

Der endogene Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitor asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) wurde kürzlich als unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod identifiziert.

Die primäre Hypothese, die in der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollte, lautete, dass erhöhte Serum-ADMA-Konzentrationen auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der perioperativen Phase einhergehen. Weiterhin sollte in der Arbeit untersucht werden, ob ADMA ein unabhängiger Risikomarker ist und ob die Bestimmung von ADMA innerhalb bekannter Risiko-Scoring-Systeme zu differenzieren vermag.

Hierzu wurde die ADMA-Serumkonzentration bei einem Patientenkollektiv von 402 Personen, die sich einer nicht kardialen Operation unterzogen, bestimmt, um die Korrelation zwischen Komplikationsrate und erhöhter ADMA-Konzentration zu ermitteln. Das Follow-up erfolgte bis zum 30. post-OP Tag. Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt, der durch Todesfall, Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Arrhythmie, symptomatische Thrombose oder Embolie bestimmt wurde.

2. Einleitung

2.1 Herz-Kreislauf-erkrankungen

Herz-Kreislauf-erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahre 2004 starben 368.472 Personen von insgesamt 818.271 Verstorbenen an einer Erkrankung des Kreislaufsystems [Statistisches Bundesamt 2005]. Akute kardiovaskuläre Ereignisse, wie der thrombotische Verschluss eines Koronargefäßes im Rahmen eines Myokardinfarktes, spielen sich in der Regel im Bereich atherosklerotischer Veränderungen der Gefäße ab, die mit einer Störung der Endothelfunktion und einer gesteigerten lokalen Neigung zur Thrombenbildung einhergehen. Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung der zugrundeliegenden Atherosklerose und der Endotheldysfunktion sind Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum, aber auch entzündliche Prozesse [Ross 1986, Ross 1999]. Vor diesem Hintergrund begünstigen schließlich Stresssituationen, wie operative Eingriffe, das Auftreten akuter Ereignisse [Fleisher und Eagle 2001].

2.2 Endotheldysfunktion

Das Endothel spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus, da es verschiedene vasoaktive Substanzen, wie Endothelin, Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO), freisetzt. Am Endothel und an den Gefäßmuskelzellen gibt es Rezeptoren für jede dieser Substanzen. Stimulation der Gefäßmuskelzellen bewirkt Vasokonstriktion, während eine Stimulation der endothelialen Rezeptoren Vasodilatation auslöst. Wenn das Endothel gesund ist, dominiert der vasodilatierende Effekt dieser Substanzen, wenn das Endothel beschädigt ist, der vasokonstringierende Effekt [Furchgott und Zawadski 1980, Cooke 2005].

Als Endotheldysfunktion wird eine verringerte oder fehlende dilatative Antwort des Endothels auf einen ischämischen oder mechanischen Reiz bezeichnet, sie gilt als früher Indikator für eine Atherosklerose.

Es wurde nachgewiesen, dass zahlreiche bekannte Risikofaktoren für Atherosklerose assoziiert sind mit einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit am Endothel [Böger et al. 1996].

2.3 Bedeutung des Stickstoffmonoxids (NO)

NO ist ein wichtiger Vasodilatator [Furchgott und Zawadski 1980]. Diese relaxierende Wirkung des Gefäßtonus beruht auf der direkten Aktivierung der Guanylatzyklase [Förstermann et al. 1986]. Die Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase wird durch Scherkräfte entlang der Endotheloberfläche herauf- [Nishida et al. 1992] und durch Zytokine herunterreguliert [Förstermann et al. 1993]. Auch Rezeptoragonisten, wie Acetylcholin [Furchgott und Zawadski 1980] und Bradykinin [Chand und Altura 1981], stimulieren die NO-Synthase.

Außerdem ist NO ein Hemmstoff der Plättchenadhäsion und Plättchenaggregation [Alheid et al. 1987]. Für diesen Mechanismus wird eine Erhöhung des intrazellulären Gehalts an cGMP in Thrombozyten verantwortlich gemacht. Eine weitere, durch den second messenger cGMP vermittelte Wirkung von NO ist die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen [Garg und Hassid 1989]. Auch hemmt NO die Adhäsion von Leukozyten an der Endotheloberfläche [Kubes et al. 1991]: NO reduziert den intrazellulären oxidativen Stress, der für die vermehrte Adhäsivität von Monozyten bei Atherosklerose und Hypercholesterinämie verantwortlich gemacht wird.

NO inhibiert die vaskuläre Inflammation, indem es die Expression und Aktivität von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen supprimiert [Tsao et al. 1996, Tsao et al. 1997]. Ebenso verhindert NO die LDL-Oxidation; oxidiertes LDL kann nicht mehr an die dafür vorgesehenen Rezeptoren binden und zeigt daraufhin ausgeprägte zytotoxische Wirkungen. Es kommt zu einer vermehrten Umwandlung von Monocyten in Makrophagen, die mittels eines speziellen Rezeptors (des Scavenger-Rezeptors) oxidiertes LDL binden können. Da dieser Rezeptor nicht (wie beim normalen LDL-Rezeptor) durch einen hohen intrazellulären Cholesterinspiegel gehemmt wird, kommt es zu einer Anhäufung des Cholesterins in den Makrophagen, die sich daraufhin zu so genannten Schaumzellen umbilden. Die Schaumzellen begünstigen wiederum Bindegewebeinlagerungen, die zur Ausbildung atherosklerotischer Plaques führen [Leitinger et al. 1995].

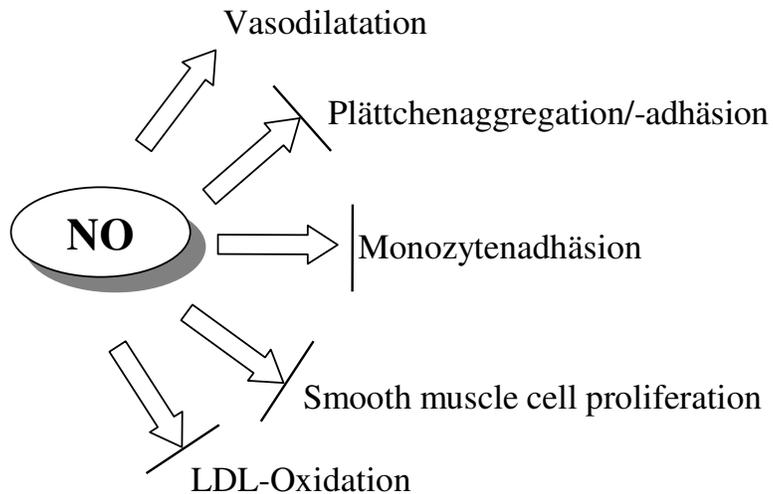


Abbildung 1: Wichtigste Wirkungen von NO

Durch alle diese Wirkungen des Stickstoffmonoxids (s. Abbildung 1) wird deutlich, dass eine Beeinträchtigung der NO-Produktion des Endothels einen initialen Angriffspunkt in der Pathogenese der Atherosklerose darstellt.

Darüber hinaus fungiert NO im Gehirn als Neurotransmitter, hat Bedeutung beim Langzeitgedächtnis, bei der Schmerz-Perzeption und bei der Antinozizeption [Rodella et al. 1998].

NO ist wichtig für die Immunabwehr: Stimulierte Makrophagen bilden NO, dieses dringt in Tumorzellen und eingedrungene Fremdorganismen ein und blockiert bestimmte Enzyme. NO reagiert mit den Eisen-Schwefel-Zentren der Aconitase, einem Enzym des Zitronensäure-Zyklus, sowie mit elektronenübertragenden Proteinen der mitochondrialen Atmungskette und hemmt die Ribonucleotid-Reduktase, die Vorstufen für die DNA-Synthese bereitstellt [Lehninger et al. 1994].

2.4 NO-Synthese

In Endothelzellen synthetisiert die NO-Synthase NO aus der Aminosäure L-Arginin [Palmer et al. 1988] (s. Abbildung 2). Das für die NO-Synthese in Endothelzellen verantwortliche Enzym ist Kalzium und Calmodulin abhängig.

Es gibt drei unterschiedliche Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase: Eine Isoform (Typ I) liegt im Gehirn vor [Bredt und Synder 1990], eine andere (Typ II) kann durch Zytokine, z.B. in Makrophagen, induziert werden [Hevel et al. 1991], und die endotheliale Isoform (Typ III) ist überwiegend membrangebunden und liegt nur zu einem geringen Teil im Zytosol vor [Förstermann et al. 1991].

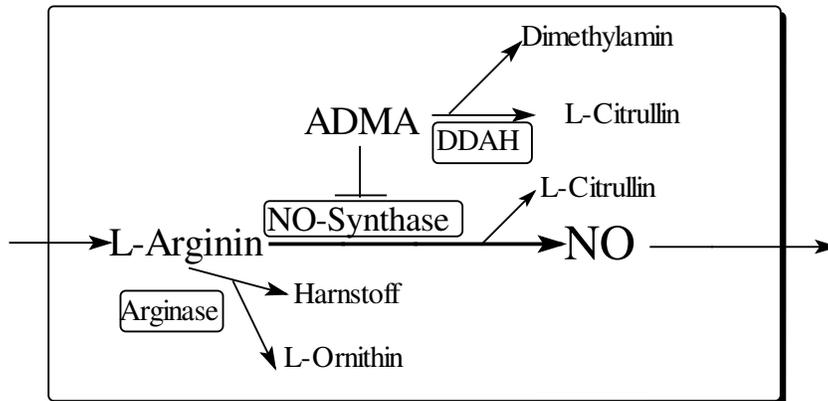


Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung des L-Arginin/NO-Stoffwechselwegs.

L-Arginin stellt das Substrat für die NO-Synthese dar, welche durch das Enzym NO-Synthase (NOS) katalysiert wird. Das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) ist ein potenter NOS-Inhibitor und wird durch die Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) abgebaut. L-Arginin wird durch die Arginase zu Harnstoff und Ornithin metabolisiert.

NO diffundiert aus den Endothelzellen in benachbarte Zellen. Dort bindet es an die Hämgruppe der Guanylatcyclase und regt das Enzym zur Bildung von cGMP an. CGMP führt zu einer Senkung von $[Ca^{2+}]$, das für die Muskelkontraktion verantwortlich ist; der Muskel entspannt sich, das Gefäß wird erweitert und der regionale Perfusionsdruck gesenkt [Lehninger et al. 1994].

2.5 Hemmung der NO-Synthese

Hibbs et al. identifizierten 1986 N^G -monomethyl-L-arginin (L-NMMA) als eine Verbindung, die zytotoxische Effekte von aktivierten Makrophagen hemmt und die Freisetzung von Nitriten und Nitraten in diesen Zellen verhindert [Hibbs et al. 1987]. Damit stellt es einen wichtigen endogenen Inhibitor der NO-Synthase dar.

Es wurde ferner nachgewiesen, dass die Injektion von L-NMMA den Blutdruck in Schweinen [Aisaka et al. 1989] und Hasen [Rees et al. 1989] ansteigen lässt und außerdem die lokale intra-arterielle Infusion von L-NMMA eine Dosis-abhängige Arteriolen-Konstriktion beim Menschen verursacht [Vallance et al. 1989].

Auch asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), ebenfalls ein Guanidin-substituiertes Arginin-Analogon (s. Abbildung 3), das endogen gebildet wird (s. Abschnitt 2.6), hemmt die Stickstoffmonoxid-Synthase und hat dieselben Effekte wie L-NMMA [Vallance et al. 1992]. ADMA hemmt die Stickstoffmonoxid-Synthase in Makrophagen [Vallance et al. 1992] und Endothelzellen [Böger et al. 1997]. Da im Plasma nur eine geringe Konzentration von L-NMMA vorhanden ist, geht man davon aus, dass ADMA den größten Anteil der NO-Synthese-Hemmung ausmacht. Das größere Interesse besteht an ADMA, da es in vivo in deutlich höheren Konzentrationen als L-NMMA gefunden wird. Chronisches Nierenversagen war die erste Krankheit, bei der ein Anstieg von ADMA beobachtet wurde [Vallance et al. 1992].

In diesem Zusammenhang ist auf ein zweites L-Arginin-Analogon hinzuweisen, das N^G, N^G -Dimethyl-L-Arginin (symmetrisches Dimethyl-L-Arginin, SDMA), welches zwei Wasserstoffatome an den beiden unterschiedlichen Stickstoffatomen der Guanidino-Gruppe durch zwei Methylgruppen substituiert hat (s. Abbildung 3). Im Gegensatz zu ADMA hat das SDMA jedoch keinen Effekt auf die NO-Synthase in vitro und in vivo [Vallance et al. 1992].

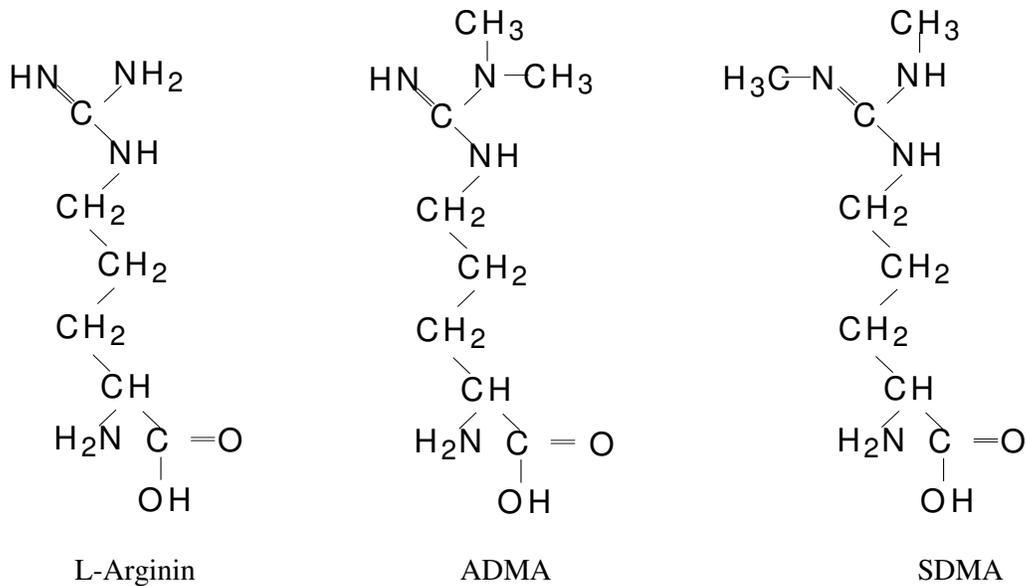


Abbildung 3: Strukturformeln von L-Arginin, asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und symmetrischem Dimethylarginin (SDMA)

2.6 ADMA-Synthese und ADMA-Abbau

Der endogene NO-Synthase-Inhibitor ADMA entsteht durch Methylierung von Arginin-Resten in Proteinen und wird bei der Hydrolyse der Proteine freigesetzt [Leiper und Vallance 1999]. Eine Gruppe von Proteinen, die Protein-N-Arginin-Methyltransferasen (PRMT), methyliert die endständigen Stickstoffe der Guanidinogruppe von L-Arginin, welches bereits in Proteine eingebaut ist [Paik und Kim 1968] (s. Abbildung 4). Dabei benutzt die PRMT S-Adenosylmethionin als Methylgruppen-Donor [Böger et al. 2000].

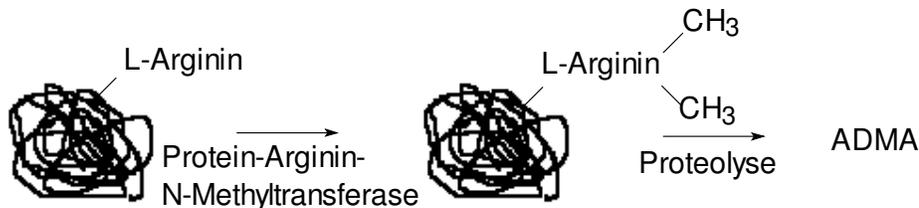


Abbildung 4: Synthese von ADMA

Die Gruppe der PRMT wird in zwei Klassen eingeteilt: Die Typ I PRMT methylieren ein Stickstoff zweimal und führen so zu der Bildung von ADMA, die Typ II PRMT führen zu der Bildung von SDMA durch einfache Methylierung der beiden

endständigen Stickstoffe. Beide Klassen der PRMT führen auch zur Bildung von NMMA. ADMA wird durch enzymatische Hydrolyse mittels des Enzyms Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) zu Citrullin und Dimethylamin gespalten bzw. alternativ unverändert über die Niere ausgeschieden [MacAllister et al. 1996] (s. Abbildung 5). Es wurden bisher zwei verschiedene Isoformen von DDAH entdeckt [Leiper et al. 1999]. Die DDAH I dominiert in Geweben, welche die neuronale NO-Synthase exprimieren, und die DDAH II dominiert hingegen in Geweben, welche die endotheliale Form der NO-Synthase exprimieren.

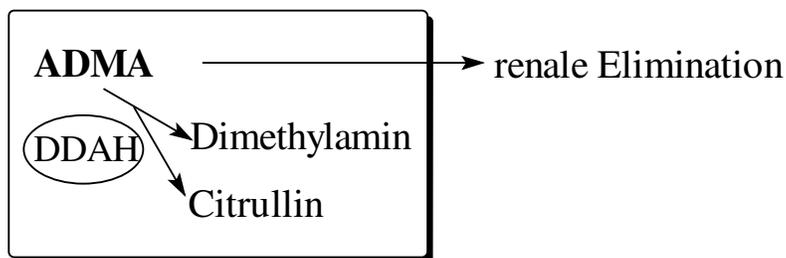


Abbildung 5: Metabolismus und Elimination von ADMA

Durch Steuerung des Abbaus des asymmetrischen Dimethylarginins ist damit die DDAH in der Lage, den L-Arginin-NO-Stoffwechselweg und somit die NO-Syntheserate zu regulieren.

Es zeigt sich, dass DDAH I überexprimierende (transgenetische) Mäuse einen verminderten systolischen Blutdruck, einen verminderten vaskulären Widerstand und ein reduziertes Schlagvolumen aufweisen [Dayoub et al. 2003]. Somit wurde indirekt nachgewiesen, dass DDAH eine wichtige Rolle in der Regulation der Stickstoffmonoxid-Synthese spielt.

2.7 Die pathophysiologische Bedeutung von ADMA

Sowohl für LDL als auch für oxidiertes LDL konnte nachgewiesen werden, dass sie die ADMA-Konzentrationen in Endothelzellen erhöhen; die Genexpression von Protein-Arginin-N-Methyltransferase ist gesteigert in Gegenwart von LDL oder oxidiertem LDL [Böger et al. 2000]. Weiterhin korreliert die Höhe der ADMA-Konzentration mit

gesteigerter Adhäsion von Monozyten und T-Lymphozyten bei Hypercholesterinämie-Patienten [Chan et al. 2000].

In hypertensiven Ratten [Matsuoka et al. 1997], im Plasma von Kaninchen mit Hypercholesterinämie [Bode-Böger et al. 1996], bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit [Böger et al. 1997a] und in sich regenerierendem Endothel von durch Ballon-Dilatation verletzten Gefäßen [Azuma et al. 1995] wurden erhöhte ADMA-Konzentrationen gemessen. Die intra-arterielle Gabe von ADMA verursacht eine Vasokonstriktion in Unterarm-Gefäßen durch Hemmung der NO-Synthase [Calver et al. 1993], und es kommt zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks und des Pulses [Achan et al. 2003 und Kielstein et al. 2004]. Zudem korreliert die Plasma-ADMA-Konzentration positiv mit einer Intima-Media-Verdickung (IMT) [Miyazaki et al. 1999].

Alle diese Studien zeigen somit, dass die ADMA-Konzentration in einem direkten Zusammenhang mit endothelialen Dysfunktionen bzw. der Atherosklerose zu stehen scheint.

Wie bereits erwähnt, steigt bei Nierenversagen die Plasma-ADMA-Konzentration, da bei diesen Patienten ADMA infolge der unzureichenden renalen Clearance akkumuliert. Man fand außerdem heraus, dass ADMA bei diesen Patienten einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [Zoccali et al. 2001].

Nijveldt und Kollegen untersuchten die ADMA-Plasma-Konzentration von intensivpflichtigen Patienten; dabei stellte sich heraus, dass erhöhte Plasma-ADMA-Konzentrationen mit einer gesteigerten Mortalität einhergehen. Die Mortalität war 17-fach gesteigert im Patientenquartil mit den höchsten ADMA-Konzentrationen im Vergleich zu denen im niedrigsten Quartil [Nijveldt et al. 2003].

2.8 Effekt der Gabe von N^G-methyl-L-Arginin Hydrochlorid bei Patienten mit septischem Schock

Während Stickstoffmonoxid bei der Entwicklung einer Atherosklerose protektiv zu wirken scheint, hat es bei der Inflammation und Sepsis eine völlig andere Bedeutung:

Eine erhöhte Stickstoffmonoxidproduktion spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Vasodilatation bei Patienten mit septischem Schock. In einer Studie, die bei 312 Patienten durchgeführt wurde, zeigte sich, dass die intravenöse Infusion des Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitors N^G-methyl-L-Arginin Hydrochlorid (546C88) bei Patienten mit einem akuten Kreislaufversagen infolge eines septischen Schocks – innerhalb von 72 Stunden – einen Anstieg des arteriellen Druckes und Systemwiderstands bewirkte [Bakker et al. 2004].

Eine andere Studie hingegen ergab, dass genau derselbe Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitor (546C88) die Mortalität bei Patienten mit einem septischen Schock erhöht [López et al. 2004]: 797 Patienten mit einem septischen Schock wurden in einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie der Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitor 546C88 verabreicht. Der primäre Endpunkt war das Überleben über 28 Tage. Das Ergebnis war, dass die 28-Tage-Mortalität 59 % in der Gruppe mit dem Inhibitor betrug und 49 % in der Placebo-Gruppe.

2.9 Präoperative Risikoabschätzung

Während des perioperativen Zeitraums sind viele Patienten einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt [Fleisher und Eagle 2001]. Kardiovaskuläre Komplikationen sind wichtige Ursachen für die Morbidität nach nicht kardialen Eingriffen [L'Italian et al. 1996]. Kardiale Patienten erleiden im Rahmen von nicht herzchirurgischen Eingriffen in 3-5 % eine potenzielle tödliche kardiale Ischämie [Mangano et al. 1990].

In den vergangenen Jahren haben sich viel versprechende Verbesserungen ergeben zur Risikoabschätzung und in der Behandlung von Patienten mit hohem Risiko. Dies zeigt sich am besten an der erhöhten Überlebensrate von KHK-Patienten und KHK-Risiko-Patienten nach Einführung der perioperativen Betablocker-Therapie [Mangano et al. 1996] und der postoperativen Analgesie mittels thorakaler Epiduralanästhesie (TEA) [Beattie et al. 2001].

Die präoperative Risikoeinschätzung ist daher ein wichtiger Schritt, um perioperative Morbidität und Mortalität bei Patienten zu reduzieren, die sich einem nicht kardialen Eingriff unterziehen.

Eine Studie ergab, dass eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie im Vergleich zu fünf anderen diagnostischen Tests (ambulantes EKG, Belastungs-EKG, Radionuklid-Ventrikulographie, Myokard-Perfusions-Szintigraphie, Dipyridamol-Stress-Echokardiographie) die beste perioperative kardiale Risikoeinschätzung ermöglicht bei Patienten, die sich einer vaskulären Operation unterziehen [Kertai et al. 2003].

Zuvor zeigte eine andere Studie, dass eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie bei Patienten mit einem geringen kardialen Risiko, bei denen eine vaskuläre Operation bevorsteht, keine bessere Risikoeinschätzung ermöglicht, wenn sie eine perioperative Beta-Blocker-Therapie erhalten. Somit konnten sich diese Patienten ohne Verzögerung einer Operation unterziehen. Jedoch zeigte die Studie bei Patienten mit einem mittleren und hohen kardialen Risiko, die eine Beta-Blocker-Therapie erhielten, dass eine zusätzlich durchgeführte Dobutamin-Stress-Echokardiographie diejenigen Patienten identifiziert, bei denen eine Operation möglich ist, und diejenigen Patienten, bei denen eine kardiale Revaskularisation in Betracht gezogen werden sollte [Boersma et al. 2001]. Praktisches Problem ist jedoch, dass die Stress-Echokardiographie zeit- und personalaufwendig ist und nicht in allen Zentren durchgeführt werden kann.

Ein Index, der die Komplikationsrate bei Patienten erfasst, die sich einer nicht kardialen Operation unterziehen, ist der "Revised Cardiac Risk Index", der 1999 von Lee et al. entwickelt wurde. Dabei wird ein Punktesystem verwendet, das jeweils einen Punkt vergibt für Hochrisiko-Operation (s. Abschnitt 3.4), ischämische Herzerkrankung (Z.n. Myokardinfarkt; positives Belastungs-EKG, Angina pectoris, Nitrattherapie; Q-Zacken im EKG bei Z.n. PTCA/Stent und/oder CABG nur bei Angina pectoris), Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienzanamnese, Lungenödem, Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, auskultatorische Stauungszeichen, radiologische Zeichen der Linksherzinsuffizienz) und Z.n. TIA oder Insult. Das Vorhandensein von mindestens einem dieser Faktoren identifiziert Patienten, die ein mittleres (7 %) oder hohes (11 %) Komplikationsrisiko haben [Lee et al. 1999].

Um das allgemeine Risiko für perioperative schwere Komplikationen besser abschätzen zu können, wird bislang die so genannte ASA-Klassifikation verwendet. Sie wurde 1941 zur Einschätzung des physischen Gesundheitszustands vorgestellt [Saklad 1941]. Die American Society of Anesthesiologists hat daraufhin im Jahre 1963 eine neue

Klassifizierung des Gesundheitszustands eingeführt und 5 Klassen des körperlichen Zustands festgelegt:

- ASA I: normaler, gesunder Patient,
- ASA II: leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung,
- ASA III: schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung,
- ASA IV: schwere Allgemeinerkrankung, die permanent das Leben des Patienten bedroht,
- ASA V: moribunder Patient, Tod innerhalb von 24 h mit oder ohne Operation zu erwarten.

Ältere Untersuchungen von Marx und Mitarbeitern haben ergeben, dass der den ASA-Risikogruppen zugrunde liegende körperliche Zustand des Patienten der wichtigste Faktor für die perioperative Morbidität und Mortalität darstellt [Marx et al. 1973]. Nach jahrzehntelanger Anwendung entwickelte sich diese Klassifikation zu einem sehr guten Index des operativen Risikos [Keats 1978] und hat sich weltweit wegen ihrer Einfachheit, leichten Anwendbarkeit und möglichen Vergleichbarkeit durchgesetzt.

Allerdings muss bei der Beurteilung der ASA-Einstufung beachtet werden, dass ein breiter subjektiver Ermessensspielraum des Anästhesisten besteht und lediglich die Voraussage des Gesamtrisikos im Zusammenhang mit der gesamten perioperativen Behandlung, nicht hingegen diejenige eines spezifischen (z.B. kardialen) Risikos ermöglicht [Larsen 2002].

Außerdem werden nach den gegenwärtigen Risiko-Einschätzungs-Schemata die meisten Patienten in die niedrige oder mittlere Risiko-Gruppe eingeordnet [Gilbert et al. 2000, Röhrig et al. 2004, Lee et al. 1999]. In der Summe treten jedoch die meisten Komplikationen bei denjenigen Patienten auf, die in die niedrige oder mittlere Risikogruppe eingeteilt wurden [Lee et al. 1999, Gilbert et al. 2000, Röhrig et al. 2004].

Daher ist ein zusätzlicher, einfach zu bestimmender und aussagekräftiger Marker, um Risiko-Patienten künftig prospektiv besser identifizieren zu können, sehr wünschenswert und könnte zu einer Verfahrensänderung im positiven Falle führen. Diese könnte wiederum im Idealfall helfen, die perioperative Morbidität und Mortalität zu senken.

2.10 Ziel dieser Arbeit

Primäres Ziel dieser Studie war es daher, bei Patienten, die sich einer nicht kardialen Operation unterziehen, die ADMA-Konzentration im Blut zu bestimmen und das Risiko für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit von der Höhe der ADMA-Konzentration zu ermitteln.

3. Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll und Patientenauswahl

Für das Studienprotokoll bestand ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg am 15.07.2002 (AZ OB/7/02). Das schriftliche Einverständnis wurde von allen Patienten nach eingehender Aufklärung eingeholt.

Bei dieser klinischen Studie handelt es sich um eine prospektive Studie. Durch statistische Schätzung des Stichprobenumfangs wurde die dafür unbedingt notwendige Patientenzahl festgelegt. Um eine Verdoppelung des relativen Risikos mit einer Power von 80 % und einer Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von 5 % ($p < 0,05$) signifikant nachweisen zu können, war eine Gruppengröße von mindestens 380 Personen erforderlich. Um mögliche Studienabbrüche zu berücksichtigen war deshalb das Rekrutierungsziel auf 400 Patienten festgelegt worden.

Von September 2002 bis April 2004 wurden 402 Patienten in die Studie aufgenommen, die die Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 3.3) erfüllten. Es kamen alle zustimmenden Patienten in Frage, die älter als 18 Jahre alt waren und für eine elektive, nicht kardiale Operation in Allgemeinanästhesie vorgesehen waren.

Die stationäre Aufnahme der für diese Studie ausgewählten Patienten erfolgte zur operativen Behandlung. Ausgewählt wurden sowohl die allgemeinchirurgischen und urologischen Stationen (CH 4, CH 5, CH 9, UR 3, UR 6) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) als auch die allgemeinchirurgischen und urologischen Stationen des Allgemeinen Krankenhauses Harburg (AKH) in Hamburg.

3.2 Primärer und sekundärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt, der durch Todesfall (jeglicher Ursache), Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Arrhythmie, symptomatische Thrombose oder Embolie während des Zeitraums von Beginn der Operation bis 30 Tage danach bestimmt wurde. Der sekundäre Endpunkt schloss Pneumonie, Sepsis und akutes Nierenversagen zusätzlich zu den Komponenten des primären Endpunkts mit ein.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war das Alter der Patienten über 18 Jahre, das schriftliche Einverständnis der Patienten für die Teilnahme an der Studie sowie die Möglichkeit zur telefonischen Kontaktaufnahme nach der Entlassung aus der stationären Behandlung.

Die Ausschlusskriterien umfassten Myokardinfarkt bzw. akutes Koronarsyndrom oder Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate vor der Studie, Notfalleingriffe, kardiale Operationen, Schwangerschaft oder Stillzeit, dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV) und eine vermutete Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten.

Das Ziel war es, mindestens 50 % der Patienten mit einer Hochrisiko-Operation in die Studie aufzunehmen. Diese war definiert als suprainguinal-vaskuläre Operation, intrathorakale Operation oder intraabdominale Operation mit einem zu erwartenden Blutverlust > 1 l oder einer Dauer von > 3 Stunden oder einer Operation, die zwei Körperhöhlen umfasste.

3.4 Ablauf der Studie

Nach ausführlicher Darlegung des Studienziels und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte die Anamneseerhebung sowie die Blutentnahme (Laborparameter; obligatorisch: S-Kreatinin, Harnstoff, Fibrinogen, Quick, INR, PTT, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, HK; fakultativ: AST, ALT, AP, Harnsäure, CRP); zusätzliche Blutentnahme zur Messung der ADMA-Serumkonzentration (9 ml Serum-Röhrchen).

Die Anamneseerhebung wurde in einem Erhebungsbogen (s. Anhang 9.1) festgehalten, der Vorerkrankungen, wie Leberzirrhose, Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/d), Lungenerkrankung (COPD, Asthma bronchiale), Diabetes mellitus (insulinpflichtig: ja/nein), arterieller Hypertonus, Nikotinabusus und erhöhte Fettwerte, abfragte. Außerdem wurde die jeweilige Einordnung in das OP-spezifische Risiko festgehalten: hoch intraabdomineller Eingriff (Blutverlust > 1 l, Dauer > 3 h, Zweihöhlen-Eingriff, intrathorakaler Eingriff, suprainguinal vaskulär) mittel oder niedrig, der Revised Cardiac Risk Index nach Lee (s. Abschnitt 2.9), der ASA-Score (s. Abschnitt 2.9.) sowie sämtliche Laborwerte (s. oben) und die Vormedikation (Nitrate, Beta-Blocker, sonstige).

Hinzu kam die körperliche Untersuchung durch einen Anästhesisten im Rahmen der Routine-Operationsvorbereitung unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach der Operation wurde über einen Zeitraum von 30 Tagen die Komplikationsrate der Patienten ermittelt. Hierzu wurden bei täglichen Visiten (bei Klinik: EKG, Sonographie, Labor, etc.) sämtliche kardialen (ST-Streckenveränderungen, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Herzrhythmusstörungen, Linksherzinsuffizienz, sonstige Ereignisse) und nicht kardialen Ereignisse (Pneumonie, lokale Infektion, Sepsis, SIRS, Multiorganversagen, ARDS, ANV, Thrombose, LAE, Arterielle Embolie, Insult, sonstige Ereignisse) sowie Todesfälle und deren Ursachen festgehalten und bewertet (s. Abschnitt 3.5).

Alle Laborwerte wurden komplett verblindet gegenüber den klinischen Daten bestimmt.

Nach der Entlassung der Patienten erfolgte 30 Tage nach der Operation eine telefonische Nachbefragung. Im Falle eines Ereignisses wurde zusätzlich der Hausarzt kontaktiert, um weitere klinische Daten für die Validation des Endpunkts zu erheben. Alle Daten wurden in einem Ereignis- bzw. Follow-up-Bogen (s. Anhang 9.2 und 9.3) festgehalten.

3.5 Definition der Ereignisse

Das akute Koronarsyndrom umfasste die instabile Angina pectoris und den Akuten Myokardinfarkt. Die Diagnose eines Myokardinfarkts mit ST-Hebungen (STEMI) setzte wenigstens eine der folgenden Merkmale voraus: neu aufgetretene persistierende ST-Strecken (≥ 1 mm in mehr als 2 Ableitungen) oder T-Wellen-Veränderungen, neue Q-Wellen oder typische Symptome mit angiographischem Nachweis inklusive positivem Troponin-Test. Der Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen (NSTEMI) setzte einen positiven Troponin-Test bei fehlenden ST-Streckenhebungen, fehlenden R-Verlusten und fehlenden pathologischen Q-Wellen im EKG voraus. Die instabile Angina pectoris wurde aufgrund schwerer präkordialer Brustschmerzen diagnostiziert, die länger als 30 Minuten anhielten und entweder zum ersten Mal (Erstangina) auftraten oder aber die Angina pectoris Anfälle sich in Schwere, Dauer, Häufigkeit, unter Ruhebedingungen auftretend oder durch einen zunehmenden Bedarf an antianginösen Medikamenten von den „üblichen“ Angina pectoris Anfällen unterschieden. Per definitionem musste die

instabile Angina pectoris mit unauffälligen Herzenzymen im Labor und ohne Q-Wellen im EKG einhergehen .

Tod und Todesursache wurde aufgrund von Sterbescheinen festgestellt.

Das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) setzte mindestens zwei der folgenden Merkmale voraus: Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$, Herzfrequenz $> 90/\text{min}$, Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ und Leukozyten $> 12000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ bzw. 10 % Stabkernige.

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) wurde definiert, wie es 1994 von der American-European Consensus Conference on ARDS beschrieben wurde (Oxygenierung: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ unabhängig von der PEEP-Höhe, Thoraxröntgenbild: bilaterale Infiltrate auf frontalen Thoraxbild sichtbar, Wedge-Druck zum Zeitpunkt der ARDS-Entwicklung: $\leq 18 \text{ mmHg}$, falls PA-Katheter oder keine Anzeichen einer Linksherzhypertrophie).

Niereninsuffizienz wurde durch ein Serum Kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$ oder Dialyse-Behandlung bestimmt. Akutes Nierenversagen war definiert als Anurie oder jegliche klinische Bedingungen, die eine Indikation für eine Dialysebehandlung begründeten.

Primärer Herzstillstand, ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmie, die eine Defibrillation oder eine akute Medikamentenintervention zur Frequenz- oder Infarkt-Prävention erforderlich machten, wie auch bestehende oder polymorphe ventrikuläre Tachykardien und Herzblöcke dritten Grades, wurden als schwere Arrhythmie definiert. Die klinische Diagnose der kongestiven dekompensierten Herzinsuffizienz wurde bei klinischen Zeichen, wie Kurzatmigkeit und Rasselgeräusche, als Zeichen eines pulmonalen Ödems (bestätigt durch ein Röntgenbild) und das Erfordern von i.v. positiv-inotrop wirkenden Medikamenten oder Diuretika gestellt.

Die Diagnose einer tiefen Venenthrombose wurde durch einen Verlust der Kompressibilität der tiefen Venen mittels Ultraschall festgestellt.

Ein Schlaganfall wurde durch fokale neurologische Defizite, die länger als 24 Stunden anhielten, bestimmt (begleitet mit der dazugehörigen Läsion im Cranialen Computertomogramm (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)).

Eine Lungenembolie, vermutet aufgrund Kurzatmigkeit in Kombination mit einem Jugularvenenstau und/oder einer Erhöhung der D-Dimere $> 190 \mu\text{g/L}$, wurde durch Spiral-CT, MRT oder Ventilations-Perfusions-Szintigraphie bestätigt. Die Diagnose einer Pneumonie wurde aufgrund von Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$ und/oder einer Erhöhung der Leukozyten $> 11.500/\mu\text{L}$, Husten und/oder eitrigem Sputum und/oder Rasselgeräusche bei der Auskultation sowie einem neuen oder persistierenden Infiltrat im Thorax-Röntgen oder positivem mikrobiologischem Befund gestellt.

Sepsis wurde so definiert, wie es im Einzelnen auf der ACCP/SCCM Consensus Conference beschrieben wurde [Bone et al. 1992]: Nachweis eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (s. Abschnitt 3.5) und zusätzliche Diagnose einer Infektion (mikrobiologisch oder klinisch). Eine schwere Sepsis wurde durch eine zusätzlich vorliegende Organdysfunktion bestimmt.

3.6 Bestimmung von ADMA im Serum

Die Konzentrationen von ADMA, SDMA und L-Arginin wurden im Patienten-Serum mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) unter Verwendung einer Vorsäulen-Derivatisierung mit o-Phthaldialdehyd (OPA) modifiziert nach der Methode von Bode-Böger et al. [Bode-Böger et al. 1996] bestimmt. Die Blutproben wurden nach der Entnahme für 15 Minuten bei 2000 R/min zentrifugiert und der Zellüberstand bis zur Analyse bei -20°C (Serum) bzw. bei -80°C (Hämatokrit) gelagert.

Die Zellüberstände wurden aufgetaut und gevortext. 500 μL der Probe wurden mit 50 μL einer 0,1 mM Homoarginin-Lösung (Sigma) gespikt (Interner Standard) und mit 500 μL Aqua ad. verdünnt, gevortext und zentrifugiert (1 min bei 10000 R/min). Gleichermaßen wurde ein Standard aufbereitet: 5 μL Standard SPE (Konzentrationen: 10 mM L-Arginin, 10 mM Homoarginin, 1 mM ADMA, 1 mM SDMA) wurden zu 995 μL Aqua ad. (Baxter) gegeben.

Außerdem wurden zwei Qualitätskontrollen (Qc ADMA, Qc basal) aufbereitet. Für die Qc ADMA wurden 50 ml Plasma (gepoolt, zentrifugiert) benötigt. 45 ml hiervon wurden mit 45 µl 1 mM ADMA im 50 ml-Falcon versetzt, gevortext, zu je 600 µl aliquotiert und bei -20°C gelagert. Drei ml Plasma wurden direkt zu je 600 µl aliquotiert und ebenfalls bei -20°C gelagert. Die beiden Qualitätskontrollen wurden dann wie die anderen Proben weiter aufbereitet (s.o.).

Die Festphasenextraktion (SPE) erfolgte über eine Vakuumkammer (Macherey-Nagel) mit Vakuum-Pumpe (Laboport, KNF Neuberger). Die Extraktionssäulen (SPE-Kartuschen, Varian) wurden mit je einem Säulenvolumen Methanol und einem Säulenvolumen destilliertes Wasser vorkonditioniert, und anschließend wurden jeweils 1000 µl Probe bzw. Standard auf die Säule aufgetragen und trocken laufen gelassen. Danach wurde zweimal mit je einem Säulenvolumen destilliertes Wasser gespült.

Die Eluation der Analyte wurde mit 1 ml 1 M Ameisensäure (Merck) durchgeführt. Die Analyte wurden daraufhin zentrifugiert und für 8 bis 15 Stunden bei 40°C in der Gefriertrocknungsanlage (Speed Vac Plus SC110A/Savant) getrocknet. Die Trockenrückstände wurden mit je 400 µl Aqua ad. aufgenommen, gevortext und über Nacht bei 4°C aufbewahrt.

Am folgenden Tag wurden 50 µl Aqua ad. und 50 µl Probe sowie 100 µl des Standard-Mix (5 µ Standard SPE und 395 µl Aqua ad.) pro 12 Proben in Fläschchen zur Analyse gegeben.

Die mobile Phase bestand aus Eluent A und Eluent B. Für Eluent A wurden 11,52 g Zitronensäure, wasserfrei, und 1000 ml Aqua bidest. vermischt und mit 2 M NaOH auf pH 6,8 eingestellt, danach auf 1200 ml mit Aqua bidest. und 600 ml Methanol aufgefüllt. Eluent B bestand aus 900 ml Methanol und 100 ml Aqua bidest.

Die HPLC-Analyse wurde an einem Dionex HPLC-System durchgeführt (bestehend aus P580 Pumpe, ASI 100 Autosampler und RF2000 Fluoreszenz-Detektor).

Vor der Autoinjektion der Proben in das HPLC-System erfolgte eine 30 Sekunden lange Inkubation der Proben und des Standards mit OPA-Reagenz (o-Phthaldialdehyde

reagent solution, incomplete, Sigma). Die entstandenen Derivate wurden isokratisch mit dem Eluenten A bei einem Fluss von 1 ml/min und einem Injektionsvolumen von 5 μ l mit Hilfe einer Phenylsäule aufgetrennt und über den Fluoreszenzdetektor bei $\lambda^{ex} = 340$ nm und $\lambda^{em} = 453$ nm detektiert. Die Laufzeit betrug 45 Minuten.

Die jeweiligen Konzentrationen von ADMA, SDMA und L-Arginin wurde berechnet unter der Kenntnis der entsprechenden Retentionszeit anhand der Peak-Höhen-Verhältnisse von Standards und Proben (s. Abbildung 6). Das Peak-Höhen-Verhältnis von Homoarginin in Standards und Proben diente zur Ermittlung der Recovery für jede Probe, die in der Berechnung von L-Arginin, ADMA und SDMA berücksichtigt wurde. Die mittlere Recovery wurde mit 106,9 % bestimmt. Das Detektionslimit der Methode lag bei 3,75 nM für ADMA.

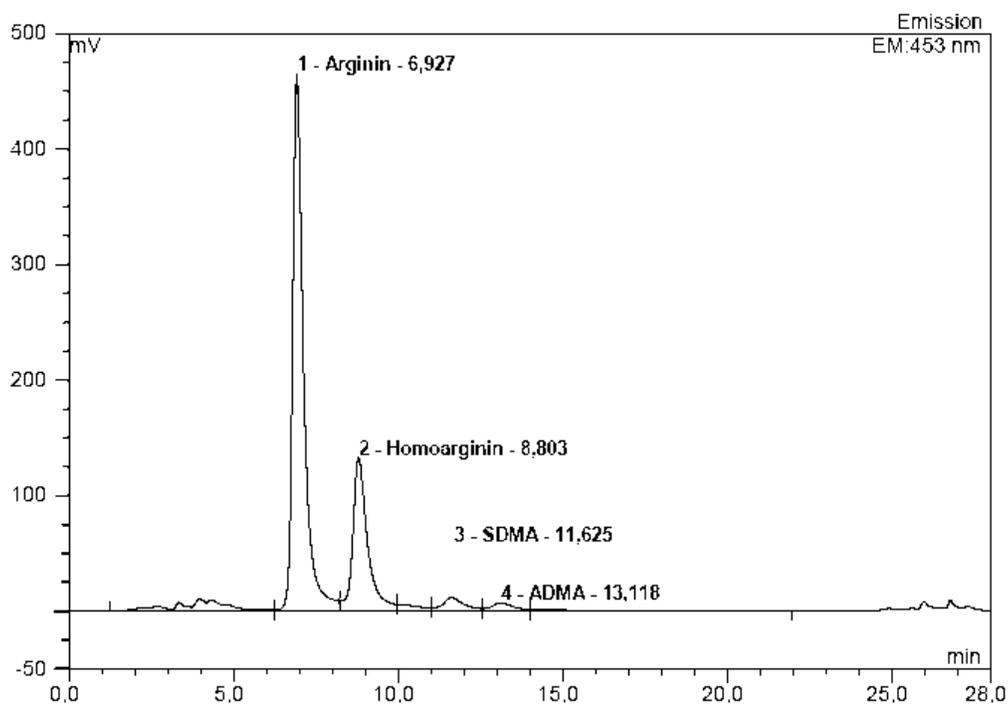


Abbildung 6: HPLC-Chromatogramm eines typischen Standard-Laufs bestehend aus L-Arginin, Homoarginin, SDMA und ADMA

Da die Qc basale und QC ADMAs von Lauf zu Lauf variierten, wurden alle Werte mit einem Korrekturfaktor multipliziert, um die ermittelten Werte vergleichbar zu machen. Dieser Korrekturfaktor errechnet sich wie folgt:

- Mittelwert von allen Qc ADMAs: A
- Mittelwert von allen Qc basal: B
- A/Qc ADMA (aktueller Lauf) = C
- B/Qc basal (aktueller Lauf) = D

Der Mittelwert aus C und D ergibt den Korrekturfaktor, mit dem alle Werte (Arginin, SDMA und ADMA) multipliziert wurden. Die relative Standardabweichung beträgt für Qc ADMA 12,4 % und für Qc basal 16,5 %. Mit dem angewandten Korrekturfaktor betragen die relativen Standardabweichungen jeweils 9,0 % und 7,1 %.

Um die ADMA-Messung zu validieren, wurde ADMA bei 18 Proben dieser Studie ebenfalls mit LC-MS (liquid chromatography mass-spectrometry) gemessen. Dabei ergab sich eine gute Korrelation der ADMA-Konzentrationen, die durch beide Methoden ermittelt wurden ($r = 0,866$, $p < 0,001$). Die LC-MS-Methode wurde durchgeführt, wie es im Einzelnen bei Schwedhelm et al. beschrieben wurde [Schwedhelm et al. 2005].

Kreatinin wurde durch Routine-Labormethoden in den Abteilungen für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und des Allgemeinen Krankenhauses Harburg (AKH) bestimmt.

Das C-reaktive Protein wurde durch einen hoch-sensitiven Immunoassay (Roche, Mannheim) in den Abteilungen für Klinische Chemie des UKE und AKH bestimmt.

3.7 Angewandte statistische Verfahren

Alle Daten wurden auf die Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Verfahren getestet. Stetige Variablen wurden, wenn eine Normalverteilung vorlag, als arithmetisches Mittel \pm SD angegeben, ansonsten durch den Median mit 25 % bis 75 % Perzentilen. Parametrische (T-test, ANOVA) und nicht parametrische Tests (Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis-H) wurden, sofern geeignet, zum Vergleich herangezogen. Kategorische Daten wurden entweder mit dem Chi-Quadrat-Test (Monte Carlo oder exaktem Test) oder Fisher's exaktem Test verglichen. Die Trends wurden entsprechend mit dem

Jonckheere-Terpstra-Test, der Chi-Quadrat linear by linear Funktion von SPSS, ANOVA oder der log rank Funktion mit SPSS berechnet.

Stetige Variablen, mit Ausnahme des Alters, wurden für die univariate oder multivariate Analyse in Tertile geteilt. Die Kaplan-Meier-Analyse wurde angewandt, um die kumulative Rate ungünstiger Ereignisse sowie die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthalts zu ermitteln. Um darüber hinaus Sensivität und Spezifität der Risiko-Klassifikation und der ADMA-Konzentrationen, die ungünstige Ereignisse vorhersagen, bestimmen zu können, wurde die Fläche unter der Receiver-Operator-Kurve (ROC) analysiert.

Die Cox-Regressionsanalyse wurde angewandt, um die unadjustierten und die adjustierten Hazard Ratios (Risikoverhältnisse) mit 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) zu ermitteln. Um den unabhängigen Vorhersagewert für den primären Endpunkt zu erhalten, wurden alle Variablen mit einem p-Wert $\leq 0,1$ in der univariaten Analyse in das multivariate Cox-Regressionsmodell einbezogen. Sowohl nah verwandte Variablen, wie der Revised Cardiac Risk Index, ischämische Herzerkrankungen und Herzversagen als auch die Art der Operation und die Hochrisiko-OP, wurden in separaten Modellen einbezogen. Alle Modelle wurden zweimal berechnet, und es wurden zuerst die Einschlusskriterien und danach die Bedingungskriterien verwendet. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erreichten Alter, CRP und Kreatinin nicht den Wert $p < 0,1$, jedoch wurden diese Variablen in ein zusätzliches Modell eingegeben, da die Häufigkeiten dieser Variablen bei den Patienten in verschiedenen ADMA-Tertilen variierten.

Zum Umgang mit fehlenden Daten: Bei einem Patienten fehlte das CRP. ADMA-Konzentrationen und Follow-up-Daten waren von allen Patienten vorhanden, jedoch konnten zwei Patienten nicht die kompletten 30 Tage weiterverfolgt werden; diese Patienten wurden in den Überlebenskurven und den Regressionsanalysen nicht berücksichtigt. Nur Patienten mit vollständigen Daten in allen Variablen des betrachteten Modells wurden in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt.

Sofern nicht anderweitig angegeben, wurden alle Tests zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Für die statistischen Analysen wurde die SPSS Version 12.0 angewandt.

4. Ergebnisse

4.1 Erhebungsdaten aller Patienten

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der 402 eingeschlossenen Patienten. Mittelwert \pm SD und Median (25 % bis 75 % Perzentile) der ADMA-Serumkonzentrationen in der Gesamtmenge waren $0,81 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$ und $0,79$ ($0,69-9,91$) $\mu\text{mol/l}$.

Für die weiteren Analysen wurden die Patienten in Tertile eingeteilt, je nach ihrer ADMA-Konzentration: niedrig $< 0,73 \mu\text{mol/l}$, mittel $0,73-0,86 \mu\text{mol/l}$ und hoch $> 0,86 \mu\text{mol/l}$. Patienten im hohen ADMA-Tertil waren älter und hatten eine höhere Inzidenz an Hypertonus und Nierenfunktionseinschränkungen als Patienten mit mittleren oder niedrigen ADMA-Konzentrationen (s. Tabelle 1A).

262 der 402 Patienten (65,2 %) hatten ein hohes Operations-spezifisches Risiko. Davon waren 97 Patienten im hohen ADMA-Tertil, 81 im mittleren und 84 im niedrigen ADMA-Tertil (p für Trend = 0,085) (s. Tabelle 1B).

Tabelle 1A: Demographische Daten aller Patienten

	Alle Patienten	Niedriges ADMA	Mittleres ADMA	Hohes ADMA	p für Trend
N	402	135	133	134	-
ADMA in $\mu\text{mol/l}$					
Arithmetisches Mittel (SD)	0,81 (0,20)	0,62 (0,08)	0,79 (0,04)	1,02 (0,20)	_*
Median (IQR)	0,79 (0,69-0,91)	0,64 (0,58- 0,69)	0,79 (0,75-0,82)	0,95 (0,91-1,10)	
Männlich (%)	246 (61,2)	92 (68,1)	74 (55,6)	80 (59,7)	0,169 [§]
Alter in Jahren (SD)	59,9 (13,3)	56,0 (13,7)	60,3 (12,8)	63,4 (12,5)	<0,001 ^{§§}
Ischämische Herzkrankung n (% der Säule)	53 (13,1)	13 (9,6)	15 (11,3)	25 (18,7)	0,031 [§]
Niereninsuffizienz (% der Säule)	12 (3,0)	0 (0,0)	5 (3,8)	7 (5,2)	0,012 [§]
Kreatinin in mg/dl ^{&} (IQR)	0,90 (0,70-1,00)	0,80 (0,70-1,00)	0,80 (0,70-1,00)	0,90 (0,70-1,13)	0,004 [§]
C-reaktives Protein in mg/l	2,5 (1,0-7,8)	1,9 (0,9-4,6)	2,4 (1,0-6,6)	3,7 (1,3-14,3)	<0,001 [§]
Blutdruck in mmHg (SD) ^{&&}					
systolisch	136,1 (19,9)	134,9 (20,0)	136,7 (19,6)	136,4 (20,1)	0,518 ^{§§}
diastolisch	80,1 (9,6)	79,6 (8,7)	81,0 (10,0)	80,1(9,9)	0,559 ^{§§}
Hypertension (behandelt und unbehandelt) n (% der Säule)	171 (42,5)	42 (31,1)	58 (43,6)	71 (53,0)	<0,001 [§]
Diabetes n (% der Säule)	48 (11,9)	16 (11,9)	15 (11,3)	17 (12,7)	0,833 [§]
Raucher n (% der Säule)	108 (26,9)	30 (22,2)	39 (29,3)	39 (29,2)	0,216 [§]

Table 1B: Patienten und Risikoklassen sowie Art der Operation

	Alle Patienten	Niedriges ADMA	Mittleres ADMA	Hohes ADMA	p für Trend
N	402	135	133	134	-
ASA-Klasse					<0,001 [§]
1 n (% der Säule)	25 (6,2)	14 (10,4)	9 (6,8)	2 (1,5)	
2 n (% der Säule)	282 (69,9)	94 (69,6)	100 (69,9)	88 (65,7)	
3 n (% der Säule)	95 (23,6)	27 (20,0)	24 (18,0)	44 (32,8)	
Revised Cardiac Risk Index					0,007 [§]
1 n (% der Säule)	128 (31,8)	50 (37,0)	48 (36,1)	30 (22,4)	
2 n (% der Säule)	208 (69,9)	65 (48,1)	68 (51,1)	75 (56,0)	
3 n (% der Säule)	56 (13,9)	19 (14,1)	13 (9,8)	24 (17,9)	
4 n (% der Säule)	10 (2,5)	1 (0,7)	4 (3,0)	5 (3,7)	
Hochrisiko-OP n (% der Säule)	262 (65,2)	84 (62,2)	81 (60,9)	97 (72,4)	0,085 [§]
Art der Operation n (% der Säule)					0,254 [§]
Abdominelle OP	191 (47,5)	60 (44,4)	65 (48,9)	66 (49,3)	
Thorakale OP	49 (12,2)	18 (13,3)	12 (9,0)	19 (14,2)	
Abdominelle und Throakale OP	8 (2,0)	2 (1,5)	5 (3,8)	1 (0,7)	
Vaskuläre OP	31 (7,7)	8 (5,9)	9 (6,8)	14 (10,4)	
Andere	123 (30,6)	47 (34,8)	42 (31,6)	34 (25,4)	

Tabelle 1C: Patienten und Vormedikation

	Alle Patienten	Niedriges ADMA	Mittleres ADMA	Hohes ADMA	p für Trend
N	402	135	133	134	-
Statine n (% der Säule)	45 (11,2)	19 (14,1)	9 (6,8)	17 (12,7)	0,773 [§]
Nitrate n (% der Säule)	20 (5,0)	4 (3,0)	4 (3,0)	12 (9,0)	0,025 ^{§§}
ACE-Hemmer n (% der Säule)	85 (21,1)	23 (17,0)	25 (18,8)	37 (27,6)	0,037 [§]
Diuretika n (% der Säule)	52 (12,9)	13 (9,6)	13 (9,8)	26 (19,4)	0,018 ^{§§}
Betablocker n (% der Säule)	84 (20,9)	25 (18,5)	27 (20,3)	32 (23,9)	0,295 ^{§§}

* Gruppen-Variable

§ Chi-Quadrat/exakter Test

§§ ANOVA-Trend

\$ Jonckheere-Terpstra-Test

& Multiplikationsfaktor 88,4, um die Kreatinin-Werte in $\mu\text{mol/l}$ umzurechnen

&& Der Blutdruck war bei 98 Patienten nicht vorhanden, das arithmetische Mittel (SD) von ADMA betrug bei diesen Patienten 0,73 (0,16) $\mu\text{mol/l}$.

Eine perioperative Betablocker-Therapie wurde nach den entsprechenden Richtlinien durchgeführt, aber die endgültige Entscheidung, die die Einleitung der Therapie betraf, war nicht Bestandteil des Protokolls und wurde vom verantwortlichen Arzt getroffen. Nur 12,5 % der Patienten mit einem niedrigen Revised Cardiac Risk Index erhielten Beta-Blocker im Vergleich zu 70,0 % mit einem hohen Revised Cardiac Risk Index (p über alle Gruppen < 0,001). In den verschiedenen Tertilen der ADMA-Konzentrationen gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Anwendung von Beta-Blockern (s. Tabelle 1C).

4.2 ADMA und Ereignisse in der peri- und postoperativen Phase

Die Ereigniszahlen für den primären und den sekundären Endpunkt sowie für die einzelnen Ereignisse bei Patienten mit hohen, mittleren und niedrigen ADMA-Konzentrationen sind in Tabelle 2A und 2B dargestellt.

Tabelle 2A: ADMA und Ereignisse

	Alle Patienten	Niedriges ADMA	Mittleres ADMA	Hohes ADMA	p über alle Tertile	Odds Ratio pro 1 SD (0,2 µmol/l) Erhöhung von Serum-ADMA	p
N	402	135	133	134		400	
Tod	3	1	1	1	>0,999 ^{\$}	1,52 (0,81-2,86)	0,193
Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom	4	0	0	4	0,024 ^{\$}	2,15 (1,36-3,41)	0,001
Embolie oder Thrombose	9	2	3	4	0,716 ^{\$}	1,18 (0,68-2,05)	0,554
Arrhythmie ^{\$}	25	4	6	15	0,005 ^{\$\$}	1,54 (1,14-2,09)	0,005
Akutes Herzversagen	7	1	2	4	0,368 ^{\$}	1,87 (1,25-2,79)	0,002
Akutes Nierenversagen	5	2	0	3	0,337 ^{\$}	2,01 (1,30-3,09)	0,002
Sepsis oder Pneumonie	14	3	4	7	0,410 ^{\$}	1,54 (1,08-2,19)	0,017

Table 2B: ADMA und primärer und sekundärer Endpunkt

	Alle Patienten	Niedriges ADMA	Mittleres ADMA	Hohes ADMA	p über alle Tertile	Odds Ratio pro 1 SD (0,2 µmol/l) Erhöhung von Serum-ADMA	p
N	402	135	133	134		400	
Primärer Endpunkt*§	36	5	11	20	0,001 ^{\$\$}	1,60 (1,21-2,12)	0,001
Primärer Endpunkt ohne Arrhythmie*§	20	4	6	10	0,094 ^{\$\$}	1,60 (1,16-2,20)	0,004
Primärer Endpunkt ohne Embolie oder Thrombose*§	28	4	8	16	0,004 ^{\$\$}	1,62 (1,20-2,18)	0,002
Sekundärer Endpunkt*§§	43	5	14	24	<0,001 ^{\$\$}	1,62 (1,35-2,50)	<0,001

* Wenn ein Patient nacheinander mehrere verschiedene Endpunkte erreichte, wie akutes Koronarsyndrom (AKS), das zu einer Arrhythmie und Herzversagen geführt hat, wurde nur das Ereignis, das zuerst eintrat (AKS), gezählt.

§ Vordefinierter primärer Endpunkt (Tod oder MI oder AKS oder Embolie [pulmonal oder zerebrovaskulär] oder Thrombose oder Arrhythmie)

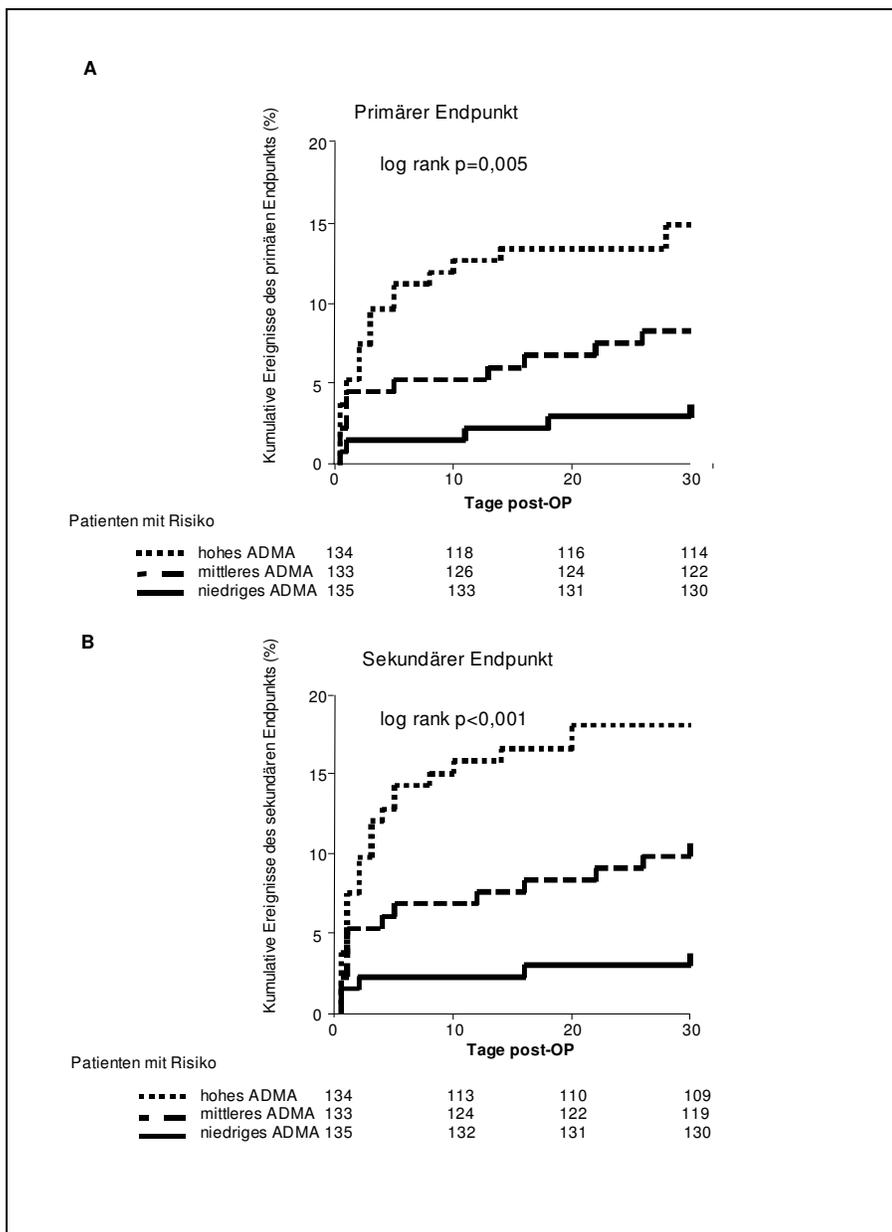
§§ Sekundärer Endpunkt (wie Sepsis, Pneumonie und akutes Nierenversagen zusätzlich zu den Komponenten des primären Endpunkts)

\$ Fischer's exakter Test, \$\$ "linear mit linear exakter Test für den Trend" wurde durchgeführt, wenn es die Ereignisrate zuließ.

Der vordefinierte primäre kombinierte Endpunkt wurde bei 14,9 % der Patienten im hohen ADMA-Tertil erreicht im Vergleich zu 8,3 % beziehungsweise 3,7 % der Patienten mit mittleren und niedrigen ADMA-Tertilen (ereignisfreie Überlebensrate log rank

p = 0,005; s. Grafik 1A). Die Anteile der Ereignisse für den sekundären Endpunkt waren 17,9 % in dem hohen, 10,5 % in dem mittleren und 3,7 % in dem niedrigen ADMA-Tertil (ereignisfreie Überlebensrate log rank p < 0,001, für den Trend p < 0,001; s. Grafik 1B).

Grafiken 1 (A u. B): Die Patienten wurden in drei Tertile je nach ihren ADMA-Konzentrationen aufgeteilt. Mehr Patienten im hohen ADMA-Tertil erreichten den primären bzw. sekundären Endpunkt als Patienten im mittleren oder niedrigen ADMA-Tertil.



Um einen besseren Vergleich zu anderen Studien zu haben, sind in dieser Studie auch die Ereignisraten und Odds Ratios für den primären Endpunkt ohne Arrhythmie oder ohne Thrombose oder Embolie sowie auch individuelle Ereignisse für den zusammengesetzten Endpunkt betrachtet worden.

Auffällig ist, wenn man die individuellen Ereignisse betrachtet, dass die Schätzungen auf ereignisfreies Überleben signifikant unterschiedlich waren für ACS/MI und für schwere Arrhythmie bei Patienten mit hohem ADMA-Konzentrationen, verglichen mit den mittleren und niedrigen Konzentrationen (s. Tabelle 2A). Für die anderen Endpunkte war die Risikoschätzung für ereignisfreies Überleben nicht signifikant unterschiedlich; der Trend blieb aber konstant.

Mit Ausnahme des nicht kardiovaskulären Todes wurde die höchste Zahl an Ereignissen immer in der Patientengruppe mit hohen ADMA-Konzentrationen gefunden (s. Tabelle 2). Der Zuwachs der Odds Ratio pro 1 SD ADMA war signifikant für die individuellen Endpunkte MI, AKS, akutes Herzversagen, Arrhythmie, Sepsis oder Pneumonie und akutes Nierenversagen.

4.3 Ereignisse nach ASA-Klassifikation und Revised Cardiac Risk Index

Es wurden auch die Ereignisraten für zwei vielfach verwendete Risikoklassifikationen ermittelt – die ASA-Klassifikation und den Revised Cardiac Risk Index: Ereignisraten für den Revised Cardiac Risk Index waren 6,3 %, 8,2 %, 14,2 % und 30,0 % für die Risiko-Klassen 1, 2, 3 und 4 (log rank $p = 0,016$). Die Ereignisraten der Patientengruppen nach ihrer ASA-Klassifikation waren auch im ähnlichen Bereich: 16,8 % bei Patienten, die mit ASA-Klasse 3 klassifiziert wurden, verglichen mit 6,8 % und 4,0 % bei Patienten mit der ASA-Klasse 2 beziehungsweise 1 (log rank $p = 0,007$).

4.4 Univariate Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erlaubten erhöhter Blutdruck, Revised Cardiac Risk Index, hohes Operationsrisiko, Art der Operation, ASA-Klasse und ADMA-Tertile, die Identifizierung von Patienten mit unterschiedlichen Hazard Ratios den primären zusammengesetzten Endpunkt abzuschätzen. Die univariaten Hazard Ratios (HR) waren 4,3 (95 % CI: 1,6-11,4, $p = 0,004$) für das hohe ADMA-Tertil und 6,4 (95 % CI:

2,4-16,9, < 0,001) pro 1 $\mu\text{mol/l}$ Erhöhung in der ADMA-Serum-Konzentration, wenn ADMA als kontinuierliche Variable betrachtet wird (s. Tabelle 3).

Sehr ähnliche Ergebnisse wurden für den sekundären Endpunkt erzielt.

Tabelle 3: Univariate Cox-Regressionsanalyse für den primären Endpunkt

	Hazard Ratio	p
Geschlecht	1,29 (0,64-2,57)	0,476
Alter (pro Jahr Anstieg)	1,02 (0,99-1,05)	0,121
Hypertension	1,96 (1,01-3,80)	0,047
Ischämische Herzerkrankung	1,97 (0,90-4,33)	0,090
Raucher	0,77 (0,35-1,69)	0,518
Diabetes	1,21 (0,47-3,10)	0,696
Beeinträchtigte Nierenfunktion	1,87 (0,45-7,76)	0,392
Revised Cardiac Risk Index		0,032
1 [§]	1	-
2	1,34 (0,58-3,11)	0,493
3	2,39 (0,89-6,37)	0,081
4	5,98 (1,57-22,57)	0,008
Hochrisiko-OP	2,79 (1,16-6,69)	0,022
Art der Operation		< 0,001
Jegliche OP, die nicht in der unteren Liste aufgeführt ist [§]	1	-
Abdominelle OP	2,26 (0,84-6,13)	0,109
Thorakale OP	2,05 (0,55-7,63)	0,285
Thorakale und Abdominelle OP	21,84 (6,29-75,77)	< 0,001
Vaskuläre OP	4,24 (1,23-14,66)	0,002
ASA-Klasse		0,011
1 [§]	1	-
2	1,72 (0,23-12,84)	0,597
3	4,50 (0,597-33,93)	0,145
ADMA-Tertile		0,010
Niedrig [§]	1	-
Mittel	2,29 (0,77-6,59)	0,124
Hoch	4,28 (1,61-11,40)	0,004
ADMA pro 1 µmol/l Erhöhung	6,38 (2,41-16,87)	< 0,001

[§] Referenz

4.5 Receiver-Operator-Kurven (ROC)

Um darüber hinaus Sensivität und Spezifität der individuellen ADMA-Konzentration abzuschätzen und um ungünstige Ereignisse vorherzusagen zu können, wurden ROC-Kurven analysiert. Die ROC, basierend auf allen individuellen ADMA-Konzentrationen, war 0,66 (95 % CI: 0,57-0,75; $p = 0,001$), um den primären Endpunkt vorherzusagen und 0,67 (95 % CI: 0,59-0,75; $p < 0,001$) um den sekundären Endpunkt vorherzusagen. Für die ADMA-Tertile war die ROC 0,65 (95 % CI: 0,56-0,74; $p = 0,003$) für den primären Endpunkt und 0,67 (95 % CI: 0,59-0,75; $p < 0,001$) für den sekundären Endpunkt. Im Vergleich dazu betrug die ROC für den Revised Cardiac Risk Index 0,60 (95 % CI: 0,50-0,70; $p = 0,046$) für den primären und 0,58 (95 % CI: 0,49-0,67; $p = 0,094$) für den sekundären Endpunkt. Die ROC für die ASA-Klassifikation war 0,62 (95 % CI: 0,52-0,72; $p = 0,016$) für den primären und 0,60 (95 % CI: 0,51-0,69; $p = 0,032$) für den sekundären Endpunkt.

4.6 ADMA und Krankenhausaufenthaltsdauer

Es wurden auch ADMA-Konzentrationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer nach der Operation verglichen – unabhängig von jeder vordefinierten Entlassung: Patienten im hohen ADMA-Tertil blieben für 11,0 (9,6-12,4) Tage im Krankenhaus, verglichen mit 10,0 (9,0-11,0) und 9,0 (8,2-9,8) Tagen bei Patienten im mittleren beziehungsweise niedrigen Tertil (log rank Test über alle Gruppen war $p = 0,019$; Trend für $p = 0,006$).

4.7 ADMA als unabhängiger Marker für unerwünschte Ereignisse

Um den Einfluss anderer bekannter und unbekannter Risikofaktoren zu berücksichtigen und abschätzen zu können, ob die ADMA-Konzentrationen zusätzliche Informationen zum individuellen Risiko liefern, wurden multivariate Cox-Regressionsmodelle gebildet (s. Tabellen 4A-C).

Tabellen 4A-C: Multivariate Cox-Regressionsmodelle

Tabelle 4A	Hazard Ratio (multivariat)	p
Alter (pro Jahr Anstieg)	1,00 (0,98-1,04)	0,629
Ischämische Herzerkrankung	1,19 (0,51-2,8)	0,663
Hypertension	1,42 (0,69-2,93)	0,344
Beeinträchtigte Nierenfunktion	1,18 (0,27-5,10)	0,824
Art der Operation		< 0,001
Jegliche OP, die nicht unten aufgeführt ist [§]	1	-
Abdominelle Operation	2,12 (0,78-5,80)	0,143
Thorakale Operation	2,02 (0,53-7,73)	0,303
Thorakale und Abdominelle OP	25,17 (6,79-93,37)	< 0,001
Vaskuläre OP	1,42 (0,69-2,93)	0,097
ADMA-Tertile		0,017
Niedrig [§]	1	-
Mittel	1,55 (0,51-4,67)	0,439
Hoch	3,59 (1,32-9,82)	0,013

[§] Referenz

Tabelle 4B	Hazard Ratio (multivariat)	P
Hochrisiko-OP	2,31 (0,95-5,66)	0,066
ASA-Klasse		0,079
1 [§]	1	-
2	0,96 (0,12-7,43)	0,969
3	2,09 (0,26-16,73)	0,489
ADMA-Tertile		0,043
Niedrig [§]	1	-
Mittel	2,33 (0,81-6,73)	0,117
Hoch	3,53 (1,31-9,55)	0,013

[§] Referenz

Tabelle 4C	Hazard Ratio (multivariat)	P
Art der Operation		<0,001
Jegliche OP, die nicht unten aufgeführt ist [§]	1	-
Abdominelle OP	2,07 (0,76-5,64)	0,154
Thorakale OP	2,01 (0,52-7,75)	0,312
Thorakale und abdominelle OP	25,8 (6,71-99,38)	< 0,001
Vaskuläre OP	2,84 (0,78-10,33)	0,114
Revised Cardiac Risk Index		0,179
1 [§]	1	-
2	0,95 (0,38-2,36)	0,906
3	1,27 (0,43-3,77)	0,673
4	3,94 (0,98-15,80)	0,053
ADMA-Tertile		0,009
Niedrig [§]	1	-
Mittel	1,66 (0,56-4,92)	0,362
Hoch	3,97 (1,47-10,74)	0,007

[§] Referenz

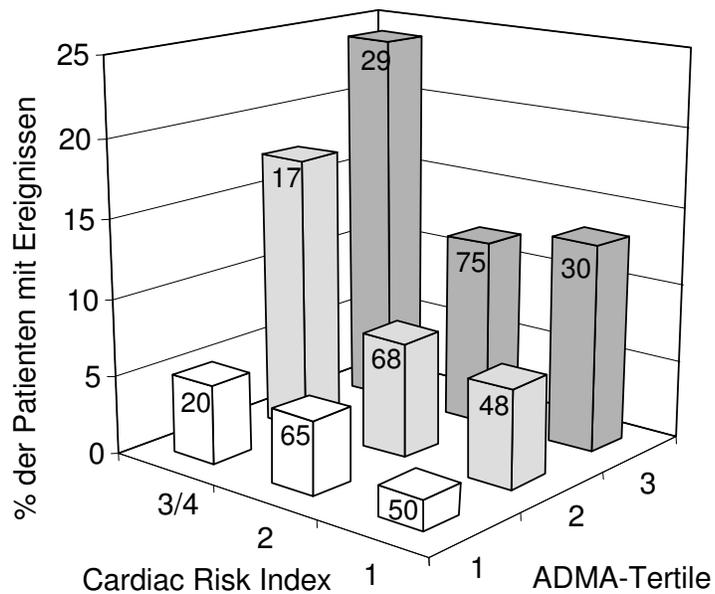
Im ersten Modell, das das Alter, die Art der Operation, das Vorhandensein ischämischer Herzerkrankungen, Bluthochdruck und Nierenversagen einbezog, war die adjustierte Hazard Ratio in dem hohen ADMA-Tertil, um einen primären Endpunkt vorauszusagen, 3,59 (95 % CI: 1,31-9,82, p = 0,013). Im Vergleich dazu war die Hazard Ratio für das hohe ADMA-Tertil 3,53 (95 % CI: 1,31-9,55, p = 0,013) in dem Modell, das sich auf das Operationsrisiko und die ASA-Klassifikation bezog (s. Tabelle 4B). In einem dritten multivariaten Modell, das den Typ der Operation und den Revised Cardiac Risk Index berücksichtigte, war die Hazard Ratio für das hohe ADMA-Tertil 3,97 (95 % CI: 1,47-10,74, p = 0,007). Sehr ähnliche Ergebnisse wurden bei den Modellen gezeigt, die die ADMA-Konzentrationen als kontinuierliche Variablen betrachteten, wie auch für diejenigen Modelle, die den sekundären Endpunkt berücksichtigten.

Darüber hinaus blieb das erhöhte Risiko, das mit erhöhten ADMA-Konzentrationen einherging, konsistent innerhalb der Untergruppen der Patienten, eingeteilt nach dem

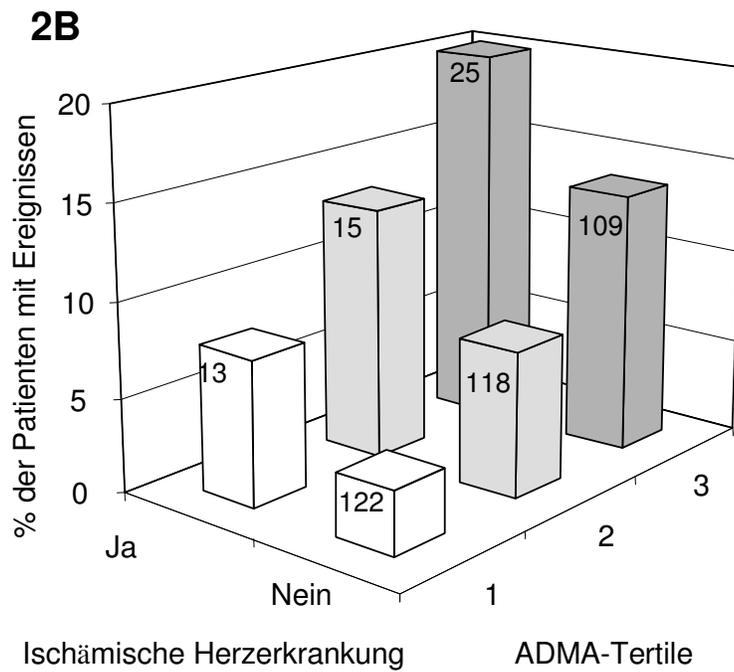
Revised Cardiac Risk Index (s. Grafik 2A) oder dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein ischämischer Herzerkrankungen (s. Grafik 2B): $p = 0,002$ für die Gleichheit von Überlebensverteilungen für die ADMA-Tertile mit dem Trend, adjustiert für das Vorhandensein ischämischer Herzerkrankungen, $p = 0,003$ für die Gleichheit von Überlebensverteilungen für die ADMA-Tertile mit dem Trend, adjustiert bezüglich der Revised Cardiac Risk Index-Klassen.

Grafik 2A: Die Patienten wurden nach ihren ADMA-Konzentrationen, dem Revised Cardiac Risk Index und dem Auftreten von Ereignissen des primären Endpunkts eingeteilt. Die Zahlen auf den Säulen geben die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen an. Die höchste Ereignisrate ergab sich bei denjenigen Patienten, die hohe ADMA-Konzentrationen und einen hohen cardiac risk index aufwiesen.

2A



Grafik 2B: Die Patienten wurden nach ihren ADMA-Konzentrationen, dem Vorhandensein von ischämischen Herzerkrankungen und dem Auftreten von Ereignissen des primären Endpunkts eingeteilt. Die höchste Ereignisrate ergab sich bei denjenigen Patienten, die hohe ADMA-Konzentrationen und eine ischämische Herzerkrankung aufwiesen.



5. Diskussion

Das Hauptergebnis der aktuellen Studie ist, dass bei Patienten, die sich einer nicht kardialen Operation unterziehen, die Höhe der ADMA-Konzentration im Blut sehr eng mit ungünstigen Ereignissen in der peri- und postoperativen Phase korreliert. Diese Daten sind konsistent mit den Ergebnissen früherer Studien unter anderen klinischen Bedingungen, die bei Patienten mit erhöhten ADMA-Konzentrationen alle einen eindeutigen Trend zu einer höheren Rate ungünstiger (kardiovaskulärer) Ereignisse aufweisen [Valkonen et al. 2001, Zoccali et al. 2001, Lu et al. 2003]. Es konnte hier auch gezeigt werden, dass die Bestimmung von ADMA eine Unterscheidung des individuellen Risikos innerhalb individueller Risikoklassen der herkömmlichen benutzten Risikoklassifikationen ermöglicht. Die gegenwärtigen Daten können einen direkten klinischen Wert zur Risikoeinschätzung bei Patienten haben, für die nicht kardiale Operationen vorgesehen sind.

Erhöhte ADMA-Plasmakonzentrationen wurden unter verschiedenen klinischen Bedingungen gefunden, die von Nierenversagen und Leberversagen zu Atherosklerose und Bluthochdruck reichen [Vallance et al. 1992, Tsikas et al. 2003, Miyazaki et al. 1999, Yoo und Lee 2001]. Bei den Patienten dieser Studie waren erhöhte ADMA-Konzentrationen assoziiert mit einem höheren Auftreten von Bluthochdruck, ischämischer Herzerkrankung, beeinträchtigter Nierenfunktion und höheren Kreatinin- und CRP-Werten (alle $p < 0,05$).

Von allen diesen Bedingungen ist bekannt, dass sie mit einem erhöhten Risiko für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Hohe ADMA-Konzentrationen bei den Patienten, die ungünstige Ereignisse aufweisen, könnten einfach die kumulative Anwesenheit dieser zugrunde liegenden Bedingungen widerspiegeln.

Die fehlende Assoziation zwischen Blutdruck (im Unterschied zu Bluthochdruck) ist höchstwahrscheinlich durch fehlende Daten und dem häufigen Gebrauch von antihypertensiven Medikamenten bei Patienten mit Bluthochdruck zu erklären.

Mit der Erhöhung von ADMA ergibt sich eine unabhängige Vorhersage für ungünstige Ereignisse. Sogar, wenn man um alle bekannten Risikofaktoren korrigiert, könnten

erhöhte ADMA-Konzentrationen die Gegenwart von weiteren bekannten und unbekanntem zugrunde liegenden Bedingungen – assoziiert mit einem ungünstigen Ausgang – anzeigen.

Die ADMA-Erhöhung ist höchstwahrscheinlich eine Folge des beeinträchtigten Metabolismus des abbauenden Enzyms Dimethylarginin-Diaminohydrolase (DDAH) und/oder eine Folge der beeinträchtigten Nierenfunktion [Vallance und Leiper 2004]. Die Erhöhung der ADMA-Konzentration könnte auch die Beeinträchtigung der Organsysteme widerspiegeln, die an seiner Ausscheidung beteiligt sind: Leber und Nieren oder sogar das Endothel [McCarty 2004]. Eine frühere Studie besagt, dass ADMA der führende und stärkste Vorhersagewert für die Mortalität von schwer kranken Patienten auf Intensivstationen ist. Bei diesen Patienten wurde die ADMA-Erhöhung zurückgeführt auf eine Lebererkrankung und/oder eingeschränkte Nierenfunktion [Nijveldt et al. 2003].

Um grob abschätzen zu können, wie sich ADMA im Vergleich zu anderen Risikoprädiktoren verhält, wurden die Cox-Regressionsanalysen mit konditionaler anstatt erzwungener Aufnahme der Variablen wiederholt (mit $p \leq 0,05$ für die Aufnahme und $p \leq 0,10$ für die Nichtaufnahme gesetzt). In diesen Modellen blieben nur die Art der Operation ($p < 0,001$) und die ADMA-Tertile ($p = 0,021$ in allen ADMA-Tertilen mit einem HR von 3,89 (95 % CI: 1,45-10,43, $p = 0,007$) für die hohen ADMA-Tertile) in den Modellen, während die ASA-Klassifikation oder der Revised Cardiac Risk Index, wie auch die individuellen Risikofaktoren, wie ischämische Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Diabetes, ausgeschlossen wurden. Dies stützt die Hypothese, dass ADMA als allgemeiner Marker verschiedener bekannter und unbekannter Zustände betrachtet werden kann, die mit ungünstigen Ereignissen in der peri- und postoperativen Phase einhergehen.

Die existierenden Indizes zur Vorhersage von peri- und postoperativen kardialen Komplikationen sind besser als die Zufallswahrscheinlichkeit. Neuere Studien zeigen jedoch, dass kein Index signifikant überlegen ist und dass es noch einen beträchtlichen Bedarf gibt, die Fähigkeit zu verbessern, Komplikationen vorherzusagen [Gilbert et al. 2000]. Hier erlaubt die ADMA-Bestimmung, für die inzwischen mehrere validierte Methoden

zur Verfügung stehen [Schulze et al. 2005, Schwedhelm et al. 2005], eine weitere Verbesserung der gegenwärtigen Risikoabschätzungen.

Wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass zwischen erhöhten ADMA-Konzentrationen und dem Auftreten ungünstiger Ereignisse nicht notwendigerweise ein Kausalzusammenhang besteht. Da ADMA jedoch ein Inhibitor der NO-Synthese ist, kann es mehr als ein Risikomarker sein. Sowohl in vitro [Segarra et al. 2001, Faraci et al. 1995] als auch klinische Daten lassen vermuten, dass bei der Hemmung der NO-Synthese ADMA direkt bei Endothel-Dysfunktion [Calver et al. 1993, Böger et al. 1998, Sydow et al. 2003], Bluthochdruck [Kielstein et al. 2003], bei Verschlechterung der Herzfunktion [Achan et al. 2003, Kielstein et al. 2004] und bei Organversagen mitwirken kann. Eine Erhöhung von ADMA wurde auch bei Patienten mit Schlaganfall beobachtet [Wanby et al. 2005], und es war lange bekannt, dass die Hemmung der NO-Synthese die Plättchen-Aggregation fördert [Radomski et al. 1990]. Aufgrund all dieser Mechanismen kann ADMA direkt zu ungünstigen Ereignissen in der präoperativen Phase beitragen. Jedoch ist die Liste der Mechanismen, durch die ADMA zu ungünstigen Ergebnissen führen kann, noch unvollständig.

In dieser Studie war ADMA mit einem verstärkten Auftreten von Arrhythmien verknüpft. Arrhythmien, Vorhofflimmern eingeschlossen, sind eine häufige Komplikation in der perioperativen Periode und assoziiert mit erhöhter Mortalität, Morbidität, verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer und Wahrnehmungsbeeinträchtigungen [Mathew et al. 2004, Brathwaite et al. 1998]. In dieser Studie war die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten, die Arrhythmien entwickelt haben, länger als bei Patienten, die keine hatten: 16,0 (12,3-19,7) Tage vs. 10,0 (9,5-10,5) Tage, $p < 0,001$.

Wenn man den bekannten Zusammenhang von ADMA und akuten vaskulären Ereignissen als gegeben annimmt, ist der Zusammenhang von ADMA und Arrhythmien nicht überraschend. Interessant ist auch, dass der Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA-Konzentrationen und Arrhythmien konsistent blieb, auch wenn man nur diejenigen Patienten ohne klinischen Nachweis ischämischer Herzerkrankungen betrachtet: Bei diesen Patienten kommen arrhythmische Ereignisse bei 2,5 % der Patienten im niedrigen ADMA-Tertil vor, im Vergleich zu 3,4 % beziehungsweise 9,2 % der Patienten in dem mittleren oder hohen ADMA-Tertil ($n = 347$, log rank $p = 0,041$). Die Erhöhung von

ADMA bei Patienten mit klinisch stiller myokardialer Ischämie könnte dafür eine einfache Erklärung bieten. Das ist aber nicht das alleinige plausible Argument: Es wurde berichtet, dass NO die kardiale Antwort auf beta-adrenerge Stimulation und die vagale Kontrolle der Herzfrequenz modulieren kann [Choate et al. 2001, Keaney et al. 1996]. Somit kann ein aktiver Anteil des NOS-Inhibitors ADMA in der Pathophysiologie der Arrhythmien nicht ausgeschlossen werden und sollte daher weiter untersucht werden.

NO ist nicht nur ein wichtiger Mediator im kardiovaskulären System, sondern auch in der Immunantwort und der Inflammation [Moncada und Higgs 1993]. Um die Rolle des ADMA weiter zu untersuchen, sind Sepsis und Pneumonie als Komponenten des sekundären Endpunkts mit hineingenommen worden. Eine Erhöhung von ADMA war ein unabhängiger Prädiktor des sekundären Endpunkts (s. Grafik 1B). Wenn man sich die Raten beim Auftreten von Sepsis und Pneumonie genauer anschaut, kann man einen Trend in Richtung höherem Auftreten von Sepsis und Pneumonie bei erhöhten ADMA-Konzentrationen (OR = 1,54; 95 % CI: 1,08-2,19; p = 0,017) feststellen. Dieses Ergebnis sollte jedoch vorsichtig beurteilt werden, da Pneumonie und Sepsis bei nur 14 von 402 Patienten aufgetreten sind. Die Ereignisraten sind sicherlich zu klein, um in konservativen Tests statistische Signifikanz zu erreichen (s. Tabelle 2). Die Beziehung zwischen ADMA und CRP ist mit p für Trend $p < 0,001$ statistisch signifikant (s. Tabelle 1A), jedoch erlaubt das Studiendesign keine Aussage über die Kausalität.

Dennoch sollte die Rolle des ADMA bei Sepsis und Pneumonie weiterhin untersucht werden, vor allem weil NO unter diesen Bedingungen zwei unterschiedliche Rollen einnimmt: Einerseits scheint NO für die effektive Immunabwehr gegen bestimmte Pathogene nötig zu sein [Tsai et al. 1997, Gamba et al. 2004], andererseits ist eine übermäßige NO-Synthese bei Pneumonie und Sepsis auch schädlich für den Wirt [Bergeron et al. 1999, Kilbourn 1999] und führt zu einer Entwicklung des septischen Schocks.

Basierend auf den letzten Beobachtungen wurden therapeutische Effekte von NOS-Inhibitoren, wie N^G-Methyl-L-Arginin Hydrochlorid (546C88) (welches chemisch ähnlich dem von ADMA ist), bei Patienten mit septischen Schock untersucht. Im Gegensatz zu den günstigen Effekten, die frühere Studien ergeben haben [Bakker et al. 2004], zeigten diese Studien eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit septischen Schock in einer Placebo kontrollierten Studie [Lopez et al. 2004, Cobb 1999]. Diese Untersuchung legt

nahe, dass bei manchen Patienten die Behandlung mit 546C88 eine paradoxe Verschlechterung ihres Kreislaufes bzw. der Herzfunktion bewirkt. Dies verdeutlicht, dass die genauen Effekte des NG-Methyl-L-Arginin (und damit des ADMA) immer noch unvollständig geklärt sind und weitere Untersuchungen nötig sind.

Therapeutisch wurde in einigen Studien versucht, die Plasma-ADMA-Konzentration zu senken, z.B. durch Gabe von L-Arginin. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass es bei hypercholesterinämischen Kaninchen durch L-Arginin-Gabe zu einem verminderten Progress der Atherosklerose [Böger et al. 1997b] und zu einer Reduktion der Intimaverdickung kommt [Cooke et al. 1992]. Auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen konnte im Rahmen klinischer Studien ein positiver Effekt des L-Arginins gezeigt werden. In all diesen Studien konnte ein positiver Effekt der Endothelfunktion beobachtet werden. Jedoch ist die Gabe von L-Arginin immer noch umstritten [Walker et al. 2001, Chin-Dusting et al. 1996].

Es wurde auch gezeigt, dass ACE-Hemmer die endotheliale Dysfunktion und die Prognose bei Patienten mit Atherosklerose verbessern [O'Driscoll et al. 1997, O'Driscoll et al. 1999]. Delles et al. konnten zeigen, dass die ADMA-Plasma-Konzentration bei jungen, leicht hypertensiven Männern deutlich gesenkt wurde nach Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptoren-Blockern oder eine Kombination von beiden im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe [Delles et al. 2002]. Ähnliche Ergebnisse ergaben Studien mit AT1-Rezeptoren-Blockern [Cheetham et al. 2000, Cheetham et al. 2001].

Jedoch sind die genauen Mechanismen der Effekte der ACE-Hemmer und AT1-Rezeptoren-Blockern nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass ACE eine Inaktivierung des Bradykinins bewirkt und damit weniger NO freigesetzt wird. Eine andere Erklärung bietet die These, dass sowohl ACE-Hemmer als auch AT1-Blocker wirksam gegen oxidativen Stress sind und somit die Aktivität der freien Radikal-produzierenden Enzyme gehemmt wird [Münzel und Keaney 2001]. Oxidativer Stress vermindert die Aktivität der eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase) [Karaa et al. 2005]. Ähnliche therapeutische Effekte wurden bei der Therapie mit Statinen beobachtet [Tsunekawa et al. 2001].

Bei der Bewertung der Ergebnisse sind folgende Limitationen zu beachten:

Diese Studie war nicht interventional: Stresstests, wie Dipyridamol-Thallium oder Dobutamin-Echokardiographie, wurden nur angewandt bei einer klinischen Indikation der Vorgeschichte oder gemäß dem Risikoprofil. Auch wurde ein kombinierter Endpunkt als primärer Endpunkt festgelegt, anstatt einen singulären Endpunkt wie den Tod heranzuziehen. Diese Vorgehensweise wurde entsprechend verschiedener früherer Studien gewählt [Gilbert et al. 2000, Röhrig et al. 2004, Lee et al. 1999, Lu et al. 2003], da bei Patienten mit einem unmittelbaren Risiko jeder singuläre Endpunkt wie der Tod einen unrealistisch großen Probenumfang erforderlich gemacht hätte. Zu dem Zeitpunkt, als diese Studie geplant wurde, war ein Probenumfang von 400 das oberste Limit, das technisch realisierbar war, um überhaupt ADMA per HPLC bestimmen zu können.

Die Anwendung eines zusammengesetzten Endpunkts beinhaltet die Einschränkung, dass die Definition des zusammengesetzten Endpunkts bei den verschiedenen Studien variiert. Jedoch sind die Ereignisraten, die bei Patienten für den vordefinierten primären Endpunkt beobachtet und die gemäß der ASA-Klassifikation oder dem Revised Cardiac Risk Index – wie im Ergebnisabschnitt gezeigt – eingeteilt wurden, denen ziemlich ähnlich, wie sie in früheren Studien ermittelt wurden [Gilbert et al. 2000, Lee et al. 1999, Röhrig et al. 2004].

Eine weitere mögliche Einschränkung der Aussagekraft dieser Studie liegt darin – abgesehen von der intra- und postoperativen Kontrolle auf der Intensivstation –, dass die Beobachtung ungünstiger Ereignisse klinisch erfolgte. Folglich wurden hauptsächlich klinische Ereignisse berichtet, während klinisch stille Arrhythmien oder myokardiale Ischämien unentdeckt geblieben sein könnten. Aus ersichtlichen Gründen waren EKG-Langzeitüberwachungen, serielle Labortests oder das Röntgen des Thorax nicht durchführbar bei Patienten mit niedrigen oder mittleren Risikowerten bei diesem nicht interventionalen Versuch.

Die Ereignisraten, die für den vordefinierten Endpunkt bei Patienten, die nach dem ASA-Score oder dem Revised Cardiac Risk Index eingeteilt wurden, waren ziemlich ähnlich zu denen früherer Studien [Gilbert et al. 2000, Röhrig et al. 2004, Lee et al. 1999]. Es könnte auch argumentiert werden, dass die Daten zu den ungünstigen Ereignissen, nachdem die Patienten das Krankenhaus verlassen haben, überwiegend auf den Angaben der Patienten oder ihres Hausarztes beruhen. Die telefonische Befragung 30

Tage nach der Operation könnte folglich weniger präzise sein als die Daten, die im Krankenhaus erhoben wurden. Doch dies kann keine ernsthafte Einschränkung sein, da die meisten ungünstigen Ereignisse (94,4 %) auftraten, während die Patienten noch im Krankenhaus weilten.

6. Zusammenfassung

Im Serum von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Niereninsuffizienz finden sich erhöhte Konzentrationen des endogenen Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitors asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA). Diese erhöhten ADMA-Konzentrationen sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Ziel der Studie war es zu untersuchen, welche Bedeutung eine erhöhte ADMA-Konzentration im Serum als ein prospektiver Risikomarker für ungünstige Ereignisse bei Patienten haben kann, die sich einer nicht kardialen Operation unterziehen.

Die ADMA-Konzentration wurde bei 402 Patienten im Serum ermittelt, die für eine nicht kardiale Operation vorgesehen waren (65 % mit einem hohen OP-spezifischen Risiko). Bei allen Patienten wurden daraufhin 30 Tage lang die postoperativen Ereignisse für einen vordefinierten primären kombinierten Endpunkt ermittelt (Todesfall, Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Arrhythmie, symptomatische Thrombose oder Embolie).

Die Patienten wurden je nach ihren ADMA-Konzentrationen in Tertile eingeteilt: niedrig $< 0,73 \mu\text{mol/l}$, mittel $0,73\text{-}0,86 \mu\text{mol/l}$ und hoch $> 0,86 \mu\text{mol/l}$. Der vordefinierte primäre kombinierte Endpunkt trat bei 20 von 134 Patienten (14,9 %) im hohen ADMA-Tertil auf, im Vergleich zu 11 von 133 Patienten (8,3 %) im mittleren und 5 von 135 Patienten (3,7 %) im niedrigen ADMA-Tertil (ereignisfreie Überlebensrate log rank $p = 0,005$). In mehreren multivariaten Cox-Regressionsmodellen wurde ADMA als unabhängiger Risikomarker für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der perioperativen Phase identifiziert.

Unabhängig von der potenziellen Rolle der Pathophysiologie der verschiedenen ungünstigen Ereignisse könnte ADMA einen beträchtlichen klinischen Nutzen haben, da es eine bessere perioperative Risikostratifizierung der Patienten erlaubt, die sich einer nicht kardialen Operation unterziehen. Ob zusätzliche Informationen, die bei der ADMA-Bestimmung gewonnen werden, auch zu verbesserten prä- und perioperativen Ergebnissen führen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

7. Abkürzungsverzeichnis:

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ALT	Alaninaminotransferase
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
AT	Angiotensin
AST	Aspartataminotransferase
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CCT	Craniale Computertomographie
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
DDAH	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
HK	Hämatokrit
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie
LDL	Low Density Lipoprotein
L-NMMA	N ^G -Monomethyl-L-Arginin
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie

NaOH	Natronlauge
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NSTEMI	Non ST-Segment-Elevation Myokardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OPA	Ortho-Phthaldialdehyd
PAK	Pulmonalarterien-Katheter
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure, Positiver Endexpiratorischer Druck
PRMT	Protein-Arginin-N-Methyltransferase
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
PTT	Partial Thromboplastin Time, Partielle Thromboplastinzeit
ROC	Receiver-Operator-Kurve
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPE	Solid-Phase Extraction
SPSS	Statistical Product and Service Solution
STEMI	ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8. Literaturverzeichnis

- Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P (2003) Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 23:1455-9
- Aisaka K, Gross SS, Griffith OW, Levi RNG (1989) Methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide synthesis, is a potent pressor agent in the guinea pig. Does nitric oxide regulate blood pressure in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 160:881-886
- Alheid U, Frölich JC, Förstermann U (1987) Endothelium-derived relaxing factor from cultured human endothelial cells inhibits aggregation of human platelets. *Thromb Res* 47:561-71
- Azuma H, Sato J, Hamasaki H, Sugimoto A, Isotani E, Obayashi S (1995) Accumulation of endogenous inhibitors for nitric oxide synthesis and decreased content of L-arginine in regenerated endothelial cells. *Br J Pharmacol* 115:1001-1004
- Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, Watson D, Grossmann S, Donaldson J, Takala J (2004) Administration of the nitric oxide synthase inhibitor N^G-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Result of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 32:1-11
- Beattie WS, Badner NH, Choi P (2001) Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 93:853-8.
- Bergeron Y, Ouellet N, Simard M, Olivier M, Bergeron MG (1999) Immunomodulation of pneumococcal pulmonary infection with N(G)-monomethyl-L-arginine. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2283-2290
- Bode-Böger SM, Böger RH, Kienke S, Junker W, Frölich JC (1996) Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 219:598-603
- Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, van de Veen LLM, van Urk H, Roelandt JRTC (2001) Predictors of Cardiac Events

After Major Vascular Surgery: Role of Clinical Characteristics, Dobutamine Echocardiographie, and Beta-Blocker Therapie. *JAMA* 285:1865-1873

- Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC (1996) The L-arginine-nitric oxide pathway: role in the atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 127:1-11
- Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS, Lin PS, Chan JR, Cooke JP (1997) The endogenous NO synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) exerts proatherosclerotic effects in cultured human endothelial cells. *Circulation* 96 (suppl): I-1588
- Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC (1997a) Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 95:2068-2074
- Böger RH, Bode-Böger SM, Brandes RP, Phivthong-ngam L, Böhme M, Nafe R, Mügge A, Frölich JC (1997b) Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits – Comparison with Lovastatin. *Circulation* 96:1282-1290
- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP (1998) Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842-1847
- Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Böger SM (2000) LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: Involvement of S-adenosylmethionin-dependent methyltransferase. *Circ Res* 87:99-105
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus AM, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-55
- Brathwaite D, Weissman C (1998) The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Chest* 114: 462-468
- Brecht DS, Synder SH (1990) Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:682-5

- Calver A, Collier J, Leone A, Moncada S, Vallance P (1993) Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 7:193-194
- Chan JR, Böger H, Bode-Böger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP (2000) Asymmetric dimethylarginines increases in mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1040-1046
- Chand N, Altura BM (1981) Acetylcholine and bradykinin relax intrapulmonary arteries by acting on endothelial cells: role in lung vascular diseases. *Science* 213:1376-1379
- Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, Taylor R, Green D, Stanton K (2000) Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 36:1461-6
- Cheetham C, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D (2001) Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 100:13-7
- Chin-Dusting JP, Kaye DM, Lefkovits J, Wong J, Bergin P, Jennings GL (1996) Dietary supplementation with L-arginine fails to restore endothelial function in forearm resistance arteries of patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27:1207-13
- Choate JK, Danson EJJ, Morris JF, Paterson DJ (2001) Peripheral vagal control of heart rate is impaired in neuronal NOS knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H2310-2317
- Cobb JP (1999) Use of the nitric oxide synthase inhibitors to treat septic shock: the light has changed from yellow to red. *Crit Care Med* 27:855-856
- Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME (1992) Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolaemic rabbit. *J Clin Invest* 90:1168-1172
- Cooke JP (2005) ADMA: its role in vascular disease. *Vascular Medicine* 10:S11-17
- Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang B, Tsao PS, Kimoto M, Vallance P, Patterson AJ, Cooke JP (2003) Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase regulates Nitric Oxide Synthesis. *Circulation* 108:1043-48

- Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE (2002) Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical N(G), N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 15:590-3
- Drapier JC, Hibbs JB (1986) Murine cytotoxic activated macrophages inhibit aconitase in tumor cells-inhibition involves the iron-sulfur prosthetic group and is reversible. *J Clin Invest* 78:790-797
- Faraci FM, Brian JE Jr, Heistad DD (1995) Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 269:H1522-7
- Fleisher LA, Eagle KA (2001) Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 345:1677-1682
- Förstermann U, Mülsch A, Böhme E, Busse R (1986) Stimulation of soluble guanylate cyclase by an acetylcholine-induced endothelium-derived relaxing factor from rabbit and canine arteries. *Circ Res* 58:531-8
- Förstermann U, Pollock JS, Schmidt HHHW, Heller M, Murad F (1991) Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor oxide synthetase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Sci USA* 88:1788.92
- Förstermann U, Kuk JE, Nakane M, Pollock JS (1993) The expression of endothelial nitric oxide synthetase is downregulated by tumor necrosis factor (TNF- α). *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347 (suppl):R61
- Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376
- Gamba G, Cavalieri H, Courreges MC, Massouh EJ, Benencia F (2004) Early inhibition of nitric oxide production increases HSV-1 intranasal infection. *J Med Virol* 73:313-322
- Garg UC, Hassid A (1989) Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultures rat smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83:1774-7
- Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT (2000) Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 133:356-9
- Hevel J, White KA, Marletta MA (1991) Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthetase. *J Biol Chem* 266:22789-91

- Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z (1987) Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 235(4787):473-6
- Junqueira LC, Carneiro J (1996) *Histologie*. 4. Auflage. Springer Berlin Heidelberg New York
- Karaa A, Kamoun WS, Clemens MG (2005) Oxidative stress disrupts nitric oxide synthase activation in liver endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 39(10):1320-31
- Keaney JF Jr, Hare JM, Balligand JL, Loscalzo J, Smith TW, Colucci WS (1996) Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 271:H2646-52
- Keats A (1978) The ASA classification of physical status – a recapitulation. *Anesthesiology* 49:233
- Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MGM, L'Italien GJ, Roelandt JRTC, van Urk H, Poldermans D (2003) A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 89:1327-1334
- Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D (2003) Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 107:1891-5
- Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Böger SM, Tsikas D, Frölich JC, Hoepfer MM, Haller H, Fliser D (2004) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetric dimethylarginine in humans. *Circulation* 109:172-7
- Kilbourn R (1999) Nitric oxide synthase inhibitors – a mechanism-based treatment of septic shock. *Crit Care Med* 27(5):857-8
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN (1991) Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4651-5
- L'Italien GJ, Paul SD, Hendel RC, Leppo JA, Cohen MC, Fleisher LA, Brown KA, Zarich SW, Cambria RP, Cutler BS, Eagle KA (1996) Development and validation of a Bayesian model for perioperative cardiac risk assessment in a cohort of 1,081 vascular surgery patients. *J Am Coll Cardiol* 27:779-786
- Larsen R (2002) *Anästhesie*, 8. Auflage. Urban und Fischer Verlag München Jena

- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KKL, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L (1999) Derivation and Prospective Validation of a Simplex Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation* 100:1043-1049
- Lehninger/Nelson/Cox (1994) *Prinzipien der Biochemie*, 2. Auflage, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford
- Leiper J, Vallance P (1999) Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthase. *Cardiovasc Res* 43:542-48
- Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, Vallance P (1999) Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J* 343:209-14
- Leitinger N, Oguogho A, Rodrigues M, Sinzinger H (1995) The effect of NO/EDRF and monocytes/macrophages on LDL-oxidation. *J Physiol Pharmacol* 46(4):385-408
- López A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzapfel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G, Grossman S, Grover R (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21-30
- Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC (2003) Plasma levels of asymmetric dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 24:1912-9
- MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, Whitley GS, Vallance P (1996) Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 119:1533-1540
- Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM (1990) Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 323:1781-88
- Mangano DT, Goldman L (1995) Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 333:1750-6

- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335:1713-20. Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 336:1040
- Marx GF, Meteo CV, Orkin LR (1973) Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology* 39:54
- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT (2004) A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 291:1720-1729
- Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, Yasukawa H, Iwami G, Okuda S, Imaizuma T (1997) Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 29:242-247
- McCarty MF (2004) Vascular endothelium is the organ chiefly responsible for the catabolism of plasma asymmetric dimethylarginine – an explanation for the elevation of plasma ADMA in disorders characterized by endothelial dysfunction. *Med Hypotheses* 63:699-708
- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T (1999) Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker for atherosclerosis. *Circulation* 99:1141-1146
- Moncada S, Higgs A (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329:2002-2012
- Mügge A (1994) Abnorme Endothel-vermittelte Regulation des Gefäßtonus bei Arteriosklerose. *Z Kardiol* 83:759-767
- Münzel T, Keaney Jr JF (2001) Are ACE inhibitors a „magic bullet“ against oxidative stress? *Circulation* 104:1571-4
- Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, Siroen MP, Kuik DJ, Rauwerda JA, van Leeuwen PA (2003) Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 22:23-30
- Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, Nerem RM, Alexander RW, Murphy TJ (1992) Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 90:2092-6

- O'Driscoll G, Green D, Rankin J, Stanton K, Taylor R (1997) Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 100:678-84
- O'Driscoll G, Green D, Maiorana A, Stanton K, Colreavy F, Taylor R (1999) Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 33:1506-11
- Paik AK, Kim S (1968) Protein methylase I. Purification and properties of the enzyme. *J Biol Chem* 243:2108-2114
- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664-6
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S (1990) An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5193-5197
- Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S (1989) Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of the blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3375-3378
- Rodella L, Rezzani R, Agostini C, Bianchi R (1998) Induction of NADPH-diaphorase activity in the rat periaqueductal gray matter after nociceptive visceral stimulation. *Brain Research* 793:333-336
- Röhrig R, Junger A, Hartmann B, Klasen J, Quinzio L, Jost A, Benson M, Hempelmann G (2004) The incidence and prediction of automatically detected intraoperative cardiovascular events in noncardiac surgery. *Anesth Analg* 98:569-77
- Ross R (1986) The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 314:488-500
- Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340(2):115-26
- Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2:281
- Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, Böger RH (2004) Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clin Lab Med* 42:1377-83
- Schwedhelm E, Tan-Andresen J, Maas R, Riederer U, Schulze F, Böger RH (2005) Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Method for the

Analysis of Asymmetric Dimethylarginine in Human Plasma. *Clin Chem* 51:1268-1271

- Segarra G, Medina P, Vila JM, Chuan P, Domenech C, Torondel B, Lluh A (2001) Inhibition of nitric oxide activity by arginine analogs in human renal arteries. *Am J Hypertens* 14:1142-8
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Pressemitteilung vom 2. November 2005. Im Internet: <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2005/p4600092.htm>, Abfrage 08.06.2006
- Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, Frölich JC, Böger RH (2003) ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 57:244-52
- Tsai WC, Strieter RM, Zisman DA, Wilkowski JM, Bucknell KA, Chen GH, Standiford TJ (1997) Nitric oxide is required for effective innate immunity against *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun.* 65:1870-1875
- Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP (1996) Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness: nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM. *Circulation* 94:1682-89
- Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP (1997) Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 96:934-40
- Tsikas D, Rode I, Becker T, Nashan B, Klempnauer J, Frölich JC (2003) Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15(S)-8-iso-PGF₂alpha in end-stage liver disease. *Hepatology* 38:1063-64
- Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK (2001) Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 104:376-9
- Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lethimaki T, Laakso J, Laaksonen R (2001) Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetric dimethylarginine. *Lancet* 358:2127-8
- Vallance P, Collier J, Moncada S (1989) Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arterial tone in man. *Lancet* 8670:997-1000

- Vallance P, Leiper J (2004) Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1023-30
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S (1992) Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-76
- Walker HA, McGing E, Fisher I, Böger RH, Bode-Böger SM, Jackson G, et al. (2001) Endothelium-dependent vasodilatation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of the effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol* 38:499-505
- Wanby P, Teerlink T, Brudin L, Brattström L, Nilsson I, Palmqvist P, Carlsson M (2005) Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population. *Atherosclerosis* 2005 Jul 28 [Epub ahead of print]
- Yoo JH, Lee SC (2001) Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 158:425-30
- Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich JC, Böger RH (2001) Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358:2113-17

9. Anhang

9.1 Erhebungsbogen

Erhebungsbogen (Präoperativ) "ADMA-Studie" UKE - KP 2002 / 006

Patientendaten	Datum _____
Name: _____	Operation _____
Geb. Dat.: _____	Op-Spez-Risiko
Studien-Nr.-UKE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> AKH <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> hoch Intraabdominaler Eingriff, (Blutverlust > 1l; Dauer > 3h); 2 Höhleneingriff, intrathorakaler Eingriff, suprainguinal vaskulär
	<input type="checkbox"/> mittel oder niedrig

Anamnese (Sonstiges)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Leberzirrhose | <input type="checkbox"/> Diab. mellitus; insulinpflichtig Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz (Krea > 2mg/dl) | <input type="checkbox"/> Art. Hypertonus RR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm Hg |
| <input type="checkbox"/> Lungenerkrankung (COPD, Asthma bronchiale) | <input type="checkbox"/> Nikotinabusus <input type="checkbox"/> HLP |

Revised Cardiac Risk Index nach Lee

- | | | |
|---|----------|--|
| <input type="checkbox"/> Keine | 0 Punkte | Klasse
I (0 Punkte) 0,4%
II (1 Punkt) 1,0%
III (2 Punkte) 7,0%
IV (3 Punkte) 11% |
| <input type="checkbox"/> Hochrisiko-OP (s.o.) | 1 Punkt | |
| <input type="checkbox"/> Ischämische Herzerkrankung
(Z.n. Myokardinfarkt; positives Belastungs EKG,
Angina pectoris, Nitrattherapie; Q-Zacken im EKG
Bei Z.n. PTCA/Stent u./o. CABG nur bei Angina pectoris) | 1 Punkt | |
| <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienzanamnese, Lungenödem, Paroxysmale
nächtliche Dyspnoe, auskultatorische Stauungszeichen, radiologische
Zeichen der Linksherzinsuffizienz) | 1 Punkt | |
| <input type="checkbox"/> Z.n. TIA/ Insult | 1 Punkt | |

ASA - Klassifikation

- I Keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens
- II Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
- III Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
- IV Lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung
- V Moribunder Pat., der mit oder ohne OP die nächsten 24 Std. voraussichtlich nicht überleben wird

Laborparameter	Obligatorisch	Fakultativ (falls vorhanden)
S-Kreatinin	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> µmol / L	AST <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> u / l
Harnstoff	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> µmol / l	ALT <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> u / l
Fibrinogen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg / dl	AP <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> u / l
Quick	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % (INR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>)	Harnsäure <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> µmol / L
PTT	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sec.	CRP <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g / l
Ery	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x10 ¹² / l	
Leuko	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x10 ⁹ / l	
Thrombo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x10 ⁹ / l	
HK	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %	

Vormedikation (bitte sämtliche Dauermedikation des Patienten auflisten):

- Nitrate, welcher (Dosierung): _____
- β-Blocker welcher (Dosierung): _____
- Sonstige, welche: _____

9.3 Follow-up-Bogen

Follow-up-Bogen (postoperativ) „ADMA-Studie“ UKE-KP 2002/ 006

Patientendaten

Datum: (TT/MM/JJ) / /

Name:

Geb. Dat.:

Telefonnummer:

Studien-Nr.-UKE

AKH

Kardiale Ereignisse	Ja	Nein	Datum
➤ Intraoperativ neu aufgetretene signifikante ST-Streckenveränderungen (Senkungen > 0,1 mV in Brustwandableitungen u./o. > 0,05 mV in den peripheren Ableitungen oder Hebungen > 0,2 mV)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Akuter Myokardinfarkt/ intraoperativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Akutes Koronarsyndrom postoperativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Intraoperative Herzrhythmusstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Linksherzinsuffizienz / Low-output-Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Nichtkardiale Ereignisse

➤ Pneumonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Infektion/Sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Multiorganversagen/ SIRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ ARDS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ ANV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Thrombose/ LAE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Art. Embolie/ Insult	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Todesfälle

➤ Todesfall mit gesicherter kardiovaskulärer Ursache (Todesbescheinigung, Krankenakte, usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Todesfall mit wahrscheinlicher kardiovaskulärer (anamnestisch, nicht näher verifizierbar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
➤ Andere Todesursache:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Sonstiges

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Thomas Eschenhagen danke ich für die Möglichkeit, dass ich im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie diese Arbeit anfertigen konnte.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Böger für die Überlassung des Themas und für die umfassende und kontinuierliche Betreuung meiner Arbeit sowie Herrn Prof. Dr. Thomas Standl für seine gesamte Unterstützung bei der klinischen Durchführung der Studie und für seine fachlichen Anregungen.

Für die Patientenrekrutierung möchte ich mich bei Frau Dr. Natascha Hiltmeyer und bei Herrn Dr. Oliver Kuss sowie dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des UKE bedanken.

Herrn Wolfgang Thoms und seiner Abteilung danke ich für die Erhebungsdaten der Patienten aus dem AK Harburg.

Für die experimentelle Durchführung der Studie möchte ich mich besonders bei Frau Mariola Kastner und bei Frau Anna Steenpaß sowie bei allen nicht namentlich genannten Institutsmitgliedern für ihre große Hilfsbereitschaft und angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Bei Herrn Dr. Renke Maas möchte ich mich besonders für seine Motivation und konstruktive Hilfe – vor allem bei der Auswertung der Studie – bedanken.

Meiner Familie danke ich für die große Unterstützung während der gesamten Zeit! Insbesondere bei meinem lieben Vater möchte ich mich für den unermüdlichen Einsatz und Zuspruch bedanken!

11. Lebenslauf

Lena Dentz, geb. am 21. Juli 1979 in Stuttgart

Ausbildung	
1986 – 1990	Friedrich-Silcher-Grundschule Böblingen
1990 – 1999	Max-Planck-Gymnasium in Böblingen (Baden-Württemberg)
Oktober 1999 – September 2001	Medizinstudium an der Universität Kiel
Oktober 2001 – März 2002	Medizinstudium an der Universität Wien
April 2002 – Mai 2006	Medizinstudium an der Universität Hamburg
Februar/März 2002	Famulatur in Wien (Allgemeines Krankenhaus)
Februar/März 2003	Famulatur in Kapstadt (Südafrika; Tygerberg Academic Hospital)
Juli/August 2003	Famulatur in Hamburg (UKE)
Februar/März 2004	Famulatur in Kollam (Indien)
April 2005 – Juli 2005	PJ Psychiatrie in Hamburg (UKE)
August/September 2005	PJ Chirurgie in New York (USA; Mount Sinai Hospital)
Oktober/November 2005	PJ Chirurgie in Hamburg (UKE)
Dezember 2005 – Januar 2006	PJ Innere in Southport (Australien; Gold Coast Hospital)
Februar/März 2006	PJ Innere in Hamburg (St. Georg)
Prüfungen	
September 2001	Physikum
September 2002	1. medizinisches Staatsexamen
Februar/März 2005	2. medizinisches Staatsexamen
Mai 2006	3. medizinisches Staatsexamen
Preise	
Dezember 2004	Posterpreis beim „7. Deutschen Interdisziplinären Kongress für Intensivmedizin und Notfallmedizin“ in Hamburg

12. Erklärung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Lena Dentz