

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. Rainer H. Böger

**Bedeutung des endogenen NO-Synthase-Inhibitors asymmetrisches
Dimethylarginin für das perioperative Risiko bei elektiven abdominalen und
thorakalen Eingriffen.**

Dissertation

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

Gina Heinze geb. Gutsche
aus Berlin

Hamburg 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 22.03.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

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

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Constantin Trepte

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	4
2	Einleitung.....	5
2.1	Definition und Bedeutung des perioperativen kardiovaskulären Risikos.....	5
2.2	Präoperative Risikoevaluation	6
2.2.1	Bedeutung der individuellen Risikostratifizierung	6
2.2.2	Klassifikationssysteme.....	8
2.2.3	Operationsbezogenes Risiko	11
2.3	Aktuelle Therapieansätze	13
2.3.1	Perioperative Betablocker-Therapie.....	13
2.3.2	Perioperative Statin-Therapie	15
2.4	Entstehung und pathophysiologische Mechanismen kardiovaskulärer Komplikationen.....	17
2.4.1	Endotheldysfunktion	17
2.4.2	Wirkungen des Stickstoffmonoxids (NO).....	17
2.4.3	NO-Synthese	19
2.5	NO- und NOS-Inhibitoren.....	20
2.5.1	Die Entdeckung von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und NG- monomethyl-L-arginin (L-NMMA).....	20
2.5.2	Die Bedeutung von ADMA als Risikomarker	21
2.5.3	Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA)	22
2.5.4	ADMA- und SDMA-Stoffwechsel.....	23
2.6	Die Bedeutung von ADMA in der Klinik.....	24
2.6.1	ADMA in der perioperativen Medizin.....	24
2.6.2	ADMA als Prädiktor für das Outcome auf der ICU	25
2.6.3	Bedeutung von NO und NO-Inhibitoren bei Sepsis	25
2.7	Ziel dieser Arbeit.....	26
3	Material und Methoden	27
3.1	Studienprotokoll und Patientenrekrutierung	27
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
3.2.1	Einschlusskriterien.....	27
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	27
3.3	Primärer und sekundärer Endpunkt	28
3.3.1	Definition der primären Endpunkte.....	28
3.3.2	Definition der sekundären Endpunkte	30
3.4	Ablauf der Studie	32

3.5	ADMA-Bestimmung im Plasma.....	33
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Präoperative Evaluation.....	35
4.1.1	Demographische Daten und Vorerkrankungen	35
4.1.2	Vormedikation, Laborparameter und zuständige operierende Fachabteilung.....	36
4.1.3	Kardiales Risikoprofil	39
4.2	Experimentelle Daten	40
4.3	Kardiovaskuläre Ereignisse und sekundärer Endpunkt.....	41
4.3.1	Primärer Endpunkt.....	41
4.3.2	Sekundärer Endpunkt.....	42
4.4	ADMA und das postoperative Outcome.....	43
4.4.1	Quotenverhältnis (Odds Ratio)	43
4.4.2	Univarianzmodell	44
4.4.3	Multivarianzmodelle	44
4.4.4	Perioperativer Verlauf der ADMA-Plasmawerte	46
5	Diskussion	50
5.1	Präoperative Eckdaten	50
5.1.1	Analyse der demographischen Daten	50
5.1.2	Analyse der Vormedikation mit Fokus auf der Betablocker- und Statintherapie	51
5.1.3	Analyse der Laborparameter	52
5.1.4	Vergleich von Fachabteilungen, Krankenhausverweildauer und sekundärem Endpunkt.....	54
5.2	Analyse etablierter Risiko-Klassifikationssysteme.....	55
5.2.1	ASA-Klassifikation und primärer kombinierter Endpunkt	55
5.2.2	RCRI nach Lee und primärer kombinierter Endpunkt.....	56
5.2.3	MET und primärer kombinierter Endpunkt	57
5.3	ADMA als Risikomarker	57
5.4	Limitationen der Studie	61
6	Zusammenfassung	64
7	Conclusion.....	65
8	Abkürzungsverzeichnis	66
9	Literaturverzeichnis.....	70
10	Anhang.....	91
10.1	Erst-Kontakt-Bogen	91
10.2	Einverständniserklärung	92
10.3	Präoperativer Erhebungsbogen	93

10.4	Probandeninformation	97
10.5	Postoperativer Erhebungsbogen.....	104
11	Material	108
11.1	Lösungen und Puffer LC-MS/MS.....	108
11.2	Substanzen	108
11.3	Verbrauchsmaterial	109
11.4	Laborgeräte.....	109
11.5	Computerprogramme	109
12	Danksagung.....	110
13	Eidesstattliche Versicherung	111

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland. Typische Risikofaktoren sind Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen und positive Familienanamnese. Dies gilt auch für den Zeitraum vor, während und unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Aufgrund der demographischen Entwicklung, der sich exponentiell verbessernden medizinischen Versorgung und der sich dadurch verlängernden Lebenszeit, nimmt die Anzahl der durchgeführten operativen Maßnahmen zu. Das Management und die Beeinflussung des perioperativen kardiovaskulären Risikos stellt heutzutage eine der größten Herausforderungen im klinischen Alltag dar.

In den letzten Jahrzehnten wurden bereits verschiedene Risikomarker entdeckt und untersucht. In diesem Zusammenhang begann die Erforschung eines endogenen NO-Synthase-Inhibitors: das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA). Die Rolle des ADMA als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde mittlerweile in einer Reihe von Studien evaluiert. So konnte gezeigt werden, dass der ADMA-Plasmaspiegel einen signifikanten Prädiktor sowohl für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen als auch für die Gesamtmortalität darstellt.

In dieser Studie soll dementsprechend untersucht werden, welche Bedeutung ADMA-Plasmaspiegel auf das perioperative kardiovaskuläre Risiko bei elektiven abdominalen und thorakalen Eingriffen hat.

2 Einleitung

2.1 Definition und Bedeutung des perioperativen kardiovaskulären Risikos

Heutzutage stellen in Deutschland Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die häufigste Todesursache dar. Im Jahre 2013 wurden 45,8 % aller Sterbefälle in Deutschland durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht. Es handelte sich hierbei insgesamt um 409 031 Menschen, davon 183 931 (45 %) Männer und 225 100 (55 %) Frauen (Statistisches Bundesamt 2013).

Im Rahmen einer Operation steigt das Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses. Patienten, die sich einem elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen, besitzen ein deutlich erhöhtes perioperatives kardiovaskuläres Komplikationsrisiko (Fleisher und Eagle 2001). Die Inzidenz hierfür liegt bei 0,5-1 % und zählt zu den Hauptursachen perioperativer Morbidität und Mortalität (Lee et al. 1999). Zu kardiovaskulären Ereignissen zählen beispielsweise Myokardinfarkt, Insult, Lungenembolie oder die tiefe Beinvenenthrombose. Durch die heutige demographische Entwicklung steigt der Anteil älterer Menschen und dadurch der Bedarf operativer Interventionen stetig an. Auch das Fortschreiten und die Verbesserung der Operationstechniken führen zu einer zunehmenden Bereitschaft der Ärzte und der Patienten, eine chirurgische Therapie anzustreben (Theilmeier und Coldewey 2009). Für das Jahr 2020 lässt sich eine 25 %ige Zunahme der Operationen und eine Verdoppelung von Komplikationen erwarten (Mangano 2004).

In der internationalen European Surgical Outcomes Study (EuSOS) wurden 46 539 unselektierte Patienten, die einen nicht-kardiochirurgischen Eingriff erhielten, aus 28 europäischen Nationen eingeschlossen. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 60 Tagen die Mortalitätsrate untersucht. Die postoperative Sterberate war mit 4 % deutlich höher, als man zuvor erwartet hatte (vgl. 0,5-1 % Lee et al. 1999). Zudem schien eine unzureichende Bereitstellung intensivmedizinischer Behandlungskapazitäten die Sterberate massiv zu beeinflussen. Obgleich diese Studie nicht ausreichend repräsentativ zu sein scheint, weist sie dennoch auf ein mögliches Verbesserungspotential der perioperativen internationalen Gesundheitsversorgung hin (Pearse et al. 2012). Auch eine frühere Arbeit aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass von 33 Millionen Patienten, die jährlich in den USA für einen operativen Eingriff eine anästhesiologische Versorgung erhalten, etwa 4 % eine perioperative Komplikation erleiden (Mangano 2004).

Kardiovaskuläre Komplikationen führen häufig zu einem ungeplanten postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation und steigern die perioperative Letalität (Zwissler 1997).

Hinzu kommt, dass das Vorhandensein einer kardiovaskulären Vorerkrankung sich entscheidend auf die perioperative Morbidität und Mortalität auswirkt und die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen signifikant erhöht (Krimphove et al. 2009, Mangano et al. 1990). Somit stellen die Bestimmung sowie die Senkung des perioperativen kardiovaskulären Risikos eine entscheidende Maßnahme zur Minderung der perioperativen Komplikationen und Mortalitätsrate dar.

2.2 Präoperative Risikoevaluation

2.2.1 Bedeutung der individuellen Risikostratifizierung

Um die perioperative Komplikationsrate, und somit auch die Mortalität, zu senken, ist eine korrekte und evidenzbasierte Risikoevaluierung von entscheidender Bedeutung. Die präoperative Evaluation ist heutzutage ein fester Bestandteil der klinischen Diagnostik. Die Zielsetzung besteht darin, Erkrankungen rechtzeitig zu erkennen, die zu perioperativen Komplikationen führen können, und diese zu behandeln. Aus diesem Grund gilt es, relevante Voruntersuchungen zur Abklärung des perioperativen Risikos zu gewährleisten sowie unnötige Verfahren einzustellen, um die präoperative Evaluation zu verkürzen und Kosten einzusparen (Geldner et al. 2010). Dies kann in manchen Fällen auch zu einer Re-Evaluation der Operationsindikation führen.

In einer 5-jährigen Follow-up Studie konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität und die Mortalitäten bedingt durch postoperative kardiale (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder -stillstand) oder andere vaskuläre Ursachen (Insult, Nierenversagen) signifikant erhöht waren, verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne genannte postoperative Komplikationen. Dabei starben 45 % der Patienten mit postoperativer kardiovaskulärer Komplikation innerhalb der beobachteten 5 Jahre eines kardialen Todes. Bei der Kontrollgruppe waren es nur 11 % (Charlson et al. 1994). Die Vermeidung von genannten Komplikationen durch eine effiziente präoperative Evaluierung scheint demnach nicht nur eine wichtige Auswirkung auf das kurzfristige postoperative Outcome zu haben, sondern dieses auch langfristig deutlich zu verbessern (Schouten et al. 2006).

Der anerkannte Standard zur präoperativen Diagnostik besteht aus Anamnese, einschließlich der Blutungsanamnese, der körperlichen Untersuchung und Erhebung der physischen Belastbarkeit. Eine entscheidende Rolle des perioperativen Managements spielt, nach den Leitlinien der European Society of Anaesthesiology von 2011 und 2014, die Evaluierung verschiedener Faktoren, die im Folgenden aufgeführt werden.

Einerseits ist die Feststellung von aktuellen aktiven oder instabilen kardialen Vorerkrankungen und/oder kardialen Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung

(De Hert et al. 2011, Kristensen et al. 2014). Zu den aktiven kardialen Vorerkrankungen, die eine klinische Diagnostik erfordern mit ggf. daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen, zählen:

1. Instabile koronare Syndrome
 - a. Instabile schwere Angina Pectoris
 - b. Kürzlich erlittener Myokardinfarkt (in den letzten 30 Tagen)
2. Dekompensierte Herzinsuffizienz
3. Signifikante Herzrhythmusstörungen
 - a. Hochgradiger atrioventrikulärer Block
 - b. Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien
 - c. Supraventrikuläre Arrhythmien mit einer unkontrollierten ventrikulären Schlagfrequenz (> 100 Schläge pro Minute in Ruhe)
 - d. Symptomatische Bradykardie
 - e. Kürzlich aufgetretene ventrikuläre Tachykardie
4. Schwere Herzklappenerkrankung
 - a. Schwere Aortenstenose (mittlerer Druckgradient > 40 mmHg, Öffnungsfläche < 1 cm² oder symptomatische Aortenstenose)
 - b. Symptomatische Mitralklappenstenose

Weiterhin zählen zu den klinisch relevanten kardialen Risikofaktoren:

1. Ischämische Herzerkrankungen
2. Herzinsuffizienz
3. Zerebrovaskuläre Erkrankungen
4. Insulinabhängiger Diabetes mellitus
5. Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2 mg/dl)

Andererseits spielt die Erhebung des physiologischen Status des Patienten eine wichtige Rolle. Die körperliche Belastbarkeit wird bevorzugt in MET (Metabolic Equivalent Threshold, 1 MET = Ruheumsatz = Verbrauch von 3,5 ml O₂/kg Körpergewicht/min bei Männern oder Verbrauch von 3,15 ml O₂/kg Körpergewicht/min bei Frauen) angegeben und lässt sich in der Regel zuverlässig durch Patientenbefragung erfassen. Ab einer Belastbarkeit von ≥ 4 MET, was z.B. 2 Etagen Treppensteigen entspricht bzw. einer Belastung von 100 Watt, kann von einer ausreichend guten physischen Leistungsfähigkeit ausgegangen werden (Kristensen et al. 2014). In der Thoraxchirurgie konnte gezeigt werden, dass eine mangelhafte körperliche Belastbarkeit mit einem Anstieg der Mortalität verbunden ist (relatives Risiko 18,7, 95 % CI 5,9-59). Jedoch ließ sich dieses Ergebnis bei anderen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen nicht replizieren (relatives Risiko 0,47, 95 % CI 0,09-2,5) (Biccard 2005). Trotz alledem lässt eine gute körperliche Leistungsfähigkeit,

selbst beim Vorliegen einer stabilen ischämischen Herzerkrankung oder kardialer Risikofaktoren, eine exzellente Prognose zu (Morris et al. 1991). Letztlich sollte dieser Parameter, insbesondere bei Patienten mit einem MET < 4, immer in Zusammenhang mit anderen Variablen, wie dem operationsbezogenen Risiko und der Anzahl an vorhandenen Risikofaktoren, gesehen werden (Kristensen et al. 2014). Sollte die Bestimmung der MET anamnestisch schwierig sein oder ein begründeter Verdacht auf eine eingeschränkte Belastbarkeit in Verbindung mit einem mittleren bis hohen operativen kardialen Risiko vorliegen, können zur Objektivierung auch apparative Belastungstests wie das Belastungs-EKG, die Dobutamin-Stressechokardiographie oder die Adenosin-Myokardszintigraphie herangezogen werden (Poldermans et al. 2009).

2.2.2 Klassifikationssysteme

2.2.2.1 ASA-Score

Zur Objektivierung des perioperativen Risikos wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Das am weitesten verbreitete und am besten evaluierte stellt die ASA-Klassifikation (ASA = American Society of Anesthesiologists) dar. Im Jahre 1941 erstmalig von Saklad et al. vorgestellt, bezog sie sich auf die Erhebung und Einschätzung des physiologischen Zustandes eines Patienten hinsichtlich des Einflusses auf das perioperative Risiko (Saklad 1941). Mit Hilfe dieser Stratifizierung soll anhand der Schwere zugrundeliegender systemischer Erkrankungen eine Aussage über die Komplikationswahrscheinlichkeit des Patienten während und nach einer Operation getroffen werden können (Cullen et al. 1994). Die überarbeitete heutige Version wurde 1963 von der American Society of Anesthesiologists publiziert (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: ASA-Klassifikation

ASA	Zustand des Patienten
I	Normaler gesunder Patient
II	Patient mit leichter Systemerkrankung
III	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungsminderung
IV	Patient mit schwerer Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
V	Morbibunder Patient, der mit oder ohne Operation, die nächsten 24 Stunden nicht überlebt
VI	Für Hirntod erklärter Patient im Rahmen einer Organentnahme

Tabelle 1: Definition und Einteilung der ASA-Klassifikation in sechs Risikogruppen.

Die ASA-Klassifikation gehört zum Standard der präoperativen Evaluation des perioperativen Risikos. In verschiedenen Studien konnten Korrelationen zwischen der

ASA-Klassifikation und Operationszeiten, Krankenhausverweildauer, postoperativen Infektionsraten sowie der Gesamtmorbidität und –mortalität bei gastrointestinalen, kardialen und urogenitalen Eingriffen gezeigt werden (Alberta Bone & Joint Health Institute 2006).

Ein Problem stellt die relative Subjektivität dar, mit der die Einschätzung vom Anästhesisten vorgenommen wird. So zeigte die Beurteilung verschiedener Anästhesisten zu zehn gleichen hypothetischen Patienten in Hong Kong nur eine Übereinstimmung von 31-85 % (Mak et al. 2002). In einer weiteren Studie konnte wiederum gezeigt werden, dass bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen die ASA-Klassifikation keine Vorhersage über die Mortalität oder Morbidität zuließ (Chijiwa et al. 1996). Ein weiterer Nachteil ist die Vernachlässigung des Geschlechts, des Gewichtes, des operationsbezogenen Risikos (vgl. Abschnitt 2.2.3), der postoperativen Betreuung und des Alters. Insbesondere letzteres stellt einen sehr wichtigen prognostischen Faktor dar, da sich mit steigendem Alter das Sterberisiko und die Morbidität erhöhen (De Hert et al. 2011).

Dennoch ist die Aussagekraft dieser Klassifikation spezifisch genug, um Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko identifizieren zu können (Cullen et al. 1994), Neary et al. 2006). Dies belegen zwei große retrospektive Studien, geführt von Marx und Vacanti, aus den 1970er Jahren. Beide konnten den deutlichen Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifizierung und der perioperativen Mortalität bestätigen (s. Tabelle 2). Zudem gelangten beide Autoren zu dem Schluss, dass Notfalleingriffe deutlich häufiger zu tödlichen Komplikationen führen als regelrecht geplante elektive Eingriffe (Marx et al. 1973, Vacanti et al. 1970).

Tabelle 2: Korrelation von Mortalität und ASA-Klassifikation

	n	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	ASA V
Vacanti (1970)	34 145	0,08 %	0,27 %	1,8 %	7,8 %	9,4 %
Marx (1973)	68 388	0,06 %	0,47 %	4,4 %	23,49 %	50,77 %

Tabelle 2: Darstellung des positiven Zusammenhanges zwischen steigender perioperativer Mortalität und hoher ASA-Klassifikation.

2.2.2.2 Revised Cardiac Index nach Lee

Die Risikostratifikation kann auch durch den Revised Cardiac Risk Index (RCRI) erhoben werden, der 1999 von Lee et al. zur Bestimmung des kardialen operativen Komplikationsrisikos entwickelt wurde. Es handelt sich um ein Punktesystem. Für jeden der folgenden sechs Risikofaktoren wird jeweils ein Punkt vergeben:

1. Hochrisiko-Operation (intraperitoneal, intrathorakal, suprainguinal vaskulär)
2. Ischämische Herzerkrankung (Z.n. Myokardinfarkt, positiver Befund im Belastungs-EKG, Angina pectoris, KHK, Nitrattherapie, EKG-Befund mit pathologischen Q-Zacken)
3. Herzinsuffizienz (diagnostizierte Herzinsuffizienz, Lungenödem, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, bilaterale Rasselgeräusche oder Galopprrhythmus, radiologische Zeichen einer Linksherzinsuffizienz)
4. Zerebrovaskuläre Erkrankung (Z.n. transitorischer ischämischer Attacke oder Insult)
5. Präoperative Behandlung mit Insulin bei Diabetes mellitus
6. Präoperatives Serum-Kreatinin von > 2,0 mg/dl

Anschließend werden die Punkte addiert und der Risikoindex bestimmt. Aus dieser Verteilung kann im Folgenden das statistische Risiko (3. Spalte) für eine kardiale Komplikation wie Myokardischämie, akute Herzinsuffizienz mit ggf. konsekutivem Lungenödem, Kammerflimmern und primärem Herzstillstand erhoben werden (Lee et al. 1999) (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: RCRI nach Lee

Punkte	RCRI-Klasse	Kardiales Risiko
0	1	0,4 %
1	2	0,9 %
2	3	6,6 %
3 oder mehr	4	11 %

Tabelle 3: Klassifikation der Patienten in Risikogruppen nach Summation der Punkte und prozentuale Angabe des klassenspezifischen perioperativen Risikos.

Der Revised Cardiac Risk Index nach Lee ist heutzutage der wohl bedeutendste und verlässlichste klinische Risikoindex für Patienten, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen. Die Verwendung gesammelter zeitgemäßer prospektiver klinischer Daten von unselektierten Patienten, die große Bandbreite verschiedener Eingriffe und ein systematisches, sich auf standardisierte Visiten und kardiale Biomarker stützendes,

postoperatives Follow-up ermöglichen eine zuverlässigere Prognose über das kardiale Outcome (Grayburn und Hillis 2003, Lindenauer et al. 2004). Wenngleich angemerkt werden muss, dass aufgrund einer Überrepräsentation thorakaler (12 %), vaskulärer (21 %) und orthopädischer (35 %) Patienten das untersuchte Patientenkollektiv nicht absolut repräsentativ war. Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass der Lee Index suboptimal für die Identifikation von Patienten mit hohem kardialen Risiko sein kann (Boersma et al. 2005). Dafür kann es verschiedene Gründe geben. Zum einen schließt der Index Notfalloperationen aus, zum anderen wird ein wichtiger prognostischer Faktor, nämlich die Schwere des operativen Eingriffes, nur in zwei Unterkategorien unterteilt (Eagle et al. 2002). Der Lee Index ist letztlich nicht ausschließlich für die Vorhersage eines kardiovaskulären Todes geeignet, sondern dient zur prognostischen Erhebung kardiovaskulärer postoperativer Komplikationen im Allgemeinen (Boersma et al. 2005).

2.2.3 Operationsbezogenes Risiko

Letztlich übt das Risiko des durchgeführten Eingriffes auch einen entscheidenden Einfluss auf die perioperative Komplikationsrate aus. Je nach operativem Eingriff kann von einem niedrigen, mittleren oder hohen kardialen Risiko ausgegangen werden (Kristensen et al. 2014) (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Operationsbezogenes kardiales Risiko

Hohes Risiko (kardiales Risiko > 5 %)	Mittleres Risiko (kardiales Risiko 1-5 %)	Niedriges Risiko (kardiales Risiko < 1 %)
Aorten Chirurgie und große gefäßchirurgische Eingriffe	Intraabdominal: Splenektomie, Hiatushernien-Operation, Cholezystektomie	Mammachirurgie
Offene Revaskularisation der unteren Extremitäten, Amputation, Thrombembolektomie	Operationen an der Arteria Carotis bei Symptomatik	Operationen an der Arteria Carotis ohne Symptomatik
Eingriffe an Duodenum und Pankreas	Periphere arterielle Angioplastie	Augenchirurgie
Leberresektion, Gallengangschirurgie	Endovaskuläre Reparatur eines Aneurysmas	Endokrine Eingriffe
Ösophagektomie	Hals- und Nackenchirurgie	Zahnchirurgie
Operation bei Darmperforation	Große neurochirurgische oder orthopädische Operationen	Rekonstruktive Eingriffe
Nebennierenresektion	Kleine intrathorakale Eingriffe	Kleine orthopädische Eingriffe
Zystektomie	Große urologische oder gynäkologische Operationen	Kleine urologische oder gynäkologische Eingriffe
Lungen- oder Lebertransplantation	Nierentransplantation	Oberflächliche Eingriffe
Lungenresektion		

Tabelle 4: Assoziation von operativen Eingriffen und kardialem Komplikationsrisiko.

Zusätzlich zu der Invasivität dürfen Faktoren wie der Blutverlust, die Operationsdauer und pathophysiologische Mechanismen, die das perioperative Risiko beeinflussen können, nicht vernachlässigt werden (Fleisher et al. 2007) (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Auswirkung weiterer Faktoren auf das perioperative Risiko

	Leichter Eingriff	Schwerer Eingriff
Dauer	< 2 Stunden	≥ 2 Stunden
Blutverlust	< 500 ml	≥ 500 ml
Pathophysiologische Mechanismen	-	Hämodynamische und/ oder respiratorische Beeinflussung, große Flüssigkeitsverschiebungen

Tabelle 5: Einteilung des operativen Schweregrades nach Eingriffsdauer, Menge des Blutverlustes und pathophysiologischen Interaktionen.

2.3 Aktuelle Therapieansätze

Die pharmakologische Therapie stellt eine wichtige Säule zur Reduktion des perioperativen kardiovaskulären Risikos dar. Der Myokardinfarkt zählt zu den fatalsten kardiovaskulären Komplikationen und ist für 10-40 % der postoperativen Todesfälle verantwortlich (Jamieson et al. 1982, McFalls et al. 1998). Das Auftreten eines perioperativen Myokardinfarktes hat zwei potentielle Ursachen. Zum einen kann ein koronarer Plaque rissig werden und rupturieren. Dies löst eine thrombotische Antwort mit Blutung und Thrombusbildung innerhalb der Gefäßwand aus, was letztlich zu einem Myokardinfarkt führen kann. Seltener kommt es vor, dass eine koronare Stenose zu einer länger andauernden Ischämie des Myokards führt und somit eine Diskrepanz zwischen Sauerstoffangebot und -zufuhr entsteht. Die Vermeidung eines postoperativen Myokardinfarkts könnte von Medikamenten, die sich auf die Plaqueinstabilität oder auf das Missverhältnis der Sauerstoffversorgung des Myokards auswirken, positiv beeinflusst werden (Cohen und Aretz 1999, Dawood et al. 1996).

2.3.1 Perioperative Betablocker-Therapie

Betablocker gehören zu den kreislaufwirksamen Pharmaka (z.B. antianginöse, antihypertensive und antiarrhythmische Therapie). Durch Verminderung der Herzfrequenz und der Kontraktilität führen sie einerseits zu einem erniedrigten Sauerstoffbedarf des Myokards und verlängern andererseits die Dauer der Diastole, wodurch die Durchblutungszeit des Myokards ansteigt. Somit wirken Betablocker kardioprotektiv (Saxena 1983, Wartier et al. 2000). Zudem fördern Betablocker durch Reduktion der Scherkräfte und der mechanischen Beanspruchung die Stabilität koronarer Plaques und besitzen antiinflammatorische Effekte (Ohtsuka et al. 2001).

Die zu diesem Thema kürzlich in Verruf geratenen Studien der DECREASE Familie werden hier keine Erwähnung finden. In zwei bedeutenden Studien der 90er Jahre konnte gezeigt werden, dass eine perioperative Betablocker-Therapie die Inzidenz von Myokardinfarkt und Tod nach einer nicht-kardiochirurgischen Operation senken kann (Lee et al. 1999, Mangano et al. 1996). Diese Ergebnisse konnten in späteren Studien bestätigt werden. In der POISE Studie (Peri-Operative ISchemic Evaluation), einer randomisierten Placebo kontrollierten Studie mit 8351 Patienten im Jahre 2008, konnte gezeigt werden, dass die fixe Gabe einer höheren Dosierung von Betablockern mit verlängerter Wirkstoffabgabe (extended-release), in diesem Fall Metoprolol 100 mg am Tag der Operation, sowie 200 mg/Tag bis zu 30 Tage postoperativ, bei Patienten, die einer nicht-kardialen Operation unterzogen wurden, das Auftreten eines primären kardialen Ereignisses (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Herzstillstand) signifikant reduziert. Betrachtet man allerdings nicht nur die kardialen Komplikationen und die dadurch bedingten Todesfälle, zeigte sich, dass die Gesamtmortalität und das Schlaganfallrisiko in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht waren. Dabei scheint, zusätzlich zu der Schlaganfallsrate, das Auftreten einer klinisch signifikanten Hypotension und/oder Bradykardie im engen Zusammenhang mit der erhöhten Mortalität in der Betablocker-Gruppe gestanden zu haben (Devereaux et al. 2008). Jedoch muss angemerkt werden, dass in der POISE-Studie das Metoprolol nicht wie im üblichen klinischen Alltag eingesetzt worden ist. Es wurde sehr kurzfristig vor der Operation angesetzt und schnell aufdosiert. Dies kann für die perioperativen Hypotonien und Bradykardien verantwortlich gewesen sein, die zu einer erhöhten Mortalität geführt haben.

Die aktuellen Leitlinien raten zu einer perioperativen Fortführung einer bestehenden Betablocker-Therapie (Kristensen et al. 2014). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Absetzen oder eine diskontinuierliche Einnahme das kardiovaskuläre und das Sterberisiko deutlich erhöhen kann (Hoeks et al. 2007, Psaty et al. 1990, Shammash et al. 2001, Teichert et al. 2007). Es muss jedoch zwischen Hochrisikopatienten und Patienten mit geringerem kardiovaskulären Risiko differenziert werden. Während eine perioperative Betablocker-Therapie bei Hochrisikopatienten (hier definiert mit einem RCRI Score ≥ 3) zu einer Reduktion der Todesrate während des Krankenhausaufenthaltes nach einem großen nicht-kardiochirurgischen Eingriff führt, kann dieser Effekt bei Patienten mit niedrigem Risiko nicht nachgewiesen werden. Hier kann die Gabe eines Betablockers sogar schädlich sein (Lindenauer et al. 2005). Diese teilweise widersprüchlichen Effekte von Betablockern erklären sich durch die patienten- und operationsspezifischen Unterschiede sowie den Einsatz von Betablockern (Beginn und Dauer der Therapie, Dosistitrierung, Art des Betablockers) (Kristensen et al. 2014). Diese Empfehlungen spiegeln sich auch in den aktuellen Leitlinien wider.

Im Gegensatz dazu wird der präoperative Neubeginn von Betablockern noch kontrovers diskutiert. Es stellt sich die Frage zur Indikation der Betablocker-Therapie bei Patienten mit hohem kardialen Risiko und/oder bevorstehender Hochrisiko-Operation (Kristensen et al. 2014, Poldermans et al. 2009). Die Fachgesellschaften warnen jedoch vor einer präoperativen Neueinstellung, wenn die Zeitspanne vor der Operation für die Dosistitration des Betablockers, gerichtet nach Herzfrequenz und Blutdruck, nicht ausreicht (Geldner et al. 2010, Kristensen et al. 2014). Es wird empfohlen, mindestens eine Woche präoperativ mit der Titrierung zu beginnen, wobei sich die Herzfrequenz zwischen 60-70 Schlägen/Minute und der systolische Blutdruck über 100 befinden sollten. Außerdem sollte zur Vermeidung verspäteter kardialer Ereignisse die postoperative Betablockertherapie für einige Monate fortgesetzt werden. Generell gilt: Beta-1-selektive Blocker sind zu bevorzugen, wobei Atenolol und Bisoprolol laut Studien Metoprolol vorzuziehen sind (Kristensen et al. 2014).

2.3.2 Perioperative Statin-Therapie

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, sogenannte Statine, haben bewiesenermaßen lipidsenkende und somit präventiv antiarteriosklerotische Eigenschaften. Zudem ließen sich auch pleiotrope Effekte nachweisen (Schouten et al. 2009).

Bei der Hälfte der Patienten mit schwerem Myokardinfarkt spielen eine entzündliche Reaktion und die daraus resultierende Veränderung der Koronarien eine entscheidende Rolle. Während einer Operation werden durch eine Stressreaktion des Körpers proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, welche eine Kaskade auslösen, die zur Thrombusbildung an den glatten Muskelzellen des Endothels führen kann (Poldermans 2009a). Statine führen zu einer Stabilisation vulnerabler Plaques, wirken antiinflammatorisch, verhindern die Thrombusbildung und senken die perioperative Inzidenz von Ischämien, (Re-Infarkten und Todesfällen bei Patienten mit koronarem Risiko (Schouten et al. 2009). Ein weiterer vaskuloprotektiver Effekt scheint über die statininduzierte Hochregulation der Genexpression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) stattzufinden, da auf diesem Wege die NO-Biosynthese stimuliert wird (Mallamaci et al. 2005) (s. Abschnitt 2.4.3).

Jedoch wird die Anwendung von Statinen zurzeit kontrovers diskutiert - und dies nicht nur aufgrund des wissenschaftlichen Fehlverhaltens von Don Poldermans, einem der bis kürzlich meist zitierten Forscher der kardiovaskulären Medizin. Über die Wichtigkeit der Fortführung der Statintherapie sind sich die meisten Autoren einig, jedoch nicht über die präoperative Neuverordnung (Fleisher und Beattie 2012). In zahlreichen großen Studien konnte der günstige Effekt einer perioperativen Statintherapie gezeigt werden (Durazzo et

al. 2004, Hindler et al. 2006, Williams und Harken 2008). Eine Metaanalyse von 223 010 Patienten, aus 12 retrospektiven und drei prospektiven Studien, ergab eine signifikante Senkung der perioperativen Mortalität von 44 % bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen und von 59 % bei gefäßchirurgischen Eingriffen unter Statingabe (Hindler et al. 2006). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Atorvastatin, 15 Tage vor einer koronaren Bypassoperation, zu einem deutlich geringeren postoperativen Anstieg der myokardialen Ischämie marker (muscle-brain type creatine kinase (CK-MB) und Troponin T) führt. Dies deutet auf eine geringere Ischämierate unter Atorvastatintherapie hin (Ege et al. 2010).

Jedoch lassen kürzlich veröffentlichte Studien an der antiinflammatorischen Wirkung von Statinen zweifeln. Neilipovitz et al. fanden 2012 heraus, dass es in der perioperativen Phase keinen signifikanten Unterschied in den CRP (C-reaktives Protein) -Werten zwischen Patienten mit oder ohne Statineinnahme gibt. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die möglichen positiven Effekte von Statinen auf das postoperative Outcome nicht auf eine Reduktion der perioperativen Inflammation, die von der CRP-Messung widerspiegelt wird, zurückzuführen sind (Neilipovitz et al. 2012). Es bedarf jedoch noch weiterer Abklärung, inwiefern CRP-Werte Rückschlüsse auf die Instabilität von vulnerablen Plaques und Thrombusbildung geben können.

Bei der Verordnung ist zu bedenken, dass Statine unerwünschte Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse und statininduzierte Myopathie besitzen, welche teilweise in der Klinik nicht rechtzeitig erkannt werden. Jedoch konnten in einer retrospektiven Studie mit 981 Patienten, die einen gefäßchirurgischen Eingriff erhielten, kein Fall von Rhabdomyolyse sowie keine signifikant erhöhten Kreatinkinasewerte oder eine erhöhte Inzidenz von Myopathie unter perioperativer Statintherapie nachgewiesen werden (Schouten et al. 2005).

Zusammenfassend lässt sich laut aktuellen Leitlinien sagen, dass die Indikation, eine Statintherapie bei Patienten, die einen nicht-vaskulären Eingriff erhalten, präoperativ zu beginnen, noch umstritten ist, wohingegen die perioperative Fortführung einer bereits bestehenden Therapie zu befürworten ist (Kristensen et al. 2014).

In den letzten Jahren hat die kontinuierliche Weiterentwicklung der zuvor beschriebenen präoperativen Evaluierung zu einer erheblichen Senkung der Komplikationsraten geführt (Schouten et al. 2006). Eine weitere Senkung perioperativer Komplikationen und der Mortalitätsraten scheint nur über eine Weiterentwicklung perioperativer Diagnostik und Therapie detektierter Risikopatienten möglich zu sein. Aus diesem Grund wird aktuell nach unabhängigen Risikomarkern gesucht, durch die komplikationsgefährdete Patienten präoperativ besser erkannt, behandelt und engermaschiger kontrolliert werden können.

2.4 Entstehung und pathophysiologische Mechanismen kardiovaskulärer Komplikationen

2.4.1 Endotheldysfunktion

Die Endothelfunktion ist von entscheidender Bedeutung bei der Regulation des Gefäßtonus. Hierbei spielen vor allem vasoaktive Substanzen wie Prostacyclin, Endothelin und Stickstoffmonoxid (NO), die von dem Gefäßendothel produziert werden, eine wichtige Rolle, da sie bei der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase mitwirken (Furchgott und Zawadzki 1980, Sibal et al. 2010).

Als Endotheldysfunktion bezeichnet man eine verminderte oder ausbleibende Vasodilatation auf einen mechanischen oder ischämischen Reiz, was eine gestörte Reaktion des Endothels darstellt. Diese Beeinträchtigung des Gefäßtonus trägt deutlich zu der Entstehung von Atherosklerose bei und fördert wahrscheinlich auch das Fortschreiten der Erkrankung (Anderson et al. 1995, Cooke und Tsao 1994, Drexler 1997, Vanhoutte 1997). Risikofaktoren für Atherosklerose wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Rauchen begünstigen die Entstehung endothelialer Dysfunktion und haben bei gleichzeitigem Bestehen sogar einen additiven Effekt (Celermajer et al. 1994, Devaraj et al. 2009, Egashira et al. 1993, Quyyumi et al. 1995, Vita et al. 1990). Die Behandlung oder Minimierung dieser Risikofaktoren verbessert die Endothelfunktion und vermindert die kardiovaskuläre Mortalität (Castelli 1984, Celermajer et al. 1994, Drexler 1997, Lüscher et al. 1996).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl der Risikomarker für Atherosklerose mit einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit am Endothel einhergehen (Böger et al. 1996).

2.4.2 Wirkungen des Stickstoffmonoxids (NO)

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein gasförmiges, lipophiles freies Radikal und ist an zahlreichen regulatorischen Vorgängen im Gefäßsystem beteiligt. Am besten bekannt ist seine potente vasodilatierende Wirkung, durch die es Anfang der 80er Jahre als „Endothelium-Derived Relaxing Factor“ von Robert Furchgott entdeckt wurde (Dobutović et al. 2011, Furchgott und Zawadzki 1980). Die Vasodilatation ist insbesondere eine Antwort auf Scherkräfte oder Botenstoffe wie Acetylcholin, Bradykinin, Thrombin, Adenosindisphosphat (ADP), Phosphodiesterase 5 (PDE5) – Inhibitoren und Nitrovasodilatoren (Cooke et al. 1991, Dobutović et al. 2011).

Darüber hinaus hemmt NO die LDL-Oxidation sowie die Leukozyten- und Monozytenadhäsion am Endothel, ein Vorgang, welcher der Einwanderung von Entzündungszellen in den später entstehenden atherosklerotischen Plaque vorangeht.

Des Weiteren werden die Proliferation glatter Muskelzellen und die Thrombozytenaggregation inhibiert. Diese Mechanismen führen konsekutiv zu einer geringeren Thrombusbildung (Böger et al. 1998, Hogg et al. 1993, Kubes et al. 1991, Sarkar und Webb 1998, Wolf et al. 1997) (s. Abbildung 1). NO supprimiert außerdem durch verminderte Expression und Aktivität von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen die vaskuläre Inflammation. Dies spielt eine Rolle bei der Immunabwehr, der Lyse von Tumorzellen und der DNA-Synthese (Habib und Ali 2011, Lehninger et al. 1994, Tsao et al. 1996). Als Neurotransmitter im Gehirn nimmt es Teil an Funktionen wie dem Langzeitgedächtnis, der Schmerzwahrnehmung und der Antinozizeption (Rodella et al. 1998).

Diese zahlreichen Funktionen von NO zur Unterstützung und Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase führten in der Vergangenheit zu der Bezeichnung »endogenes anti-atherosklerotisches Molekül« (Böger et al. 1996).

Die meisten, in der Regel vorteilhaften Effekte vermittelt NO über die Bindung an einen intrazellulären Rezeptor: die lösliche Guanylatzyklase (sGC). Hierdurch kommt es zur intrazellulären Bildung eines second messenger, des zyklischen Guanosin-3',5'-monophosphats (cGMP), welches mit einer Reihe von Kinasen, Ionenkanälen und Phosphodiesterasen in Interaktion tritt (Hobbs 2002). Über diesen intrazellulären Weg wird auch die Vasodilatation induziert, indem durch cGMP die intrazelluläre Calciumkonzentration, ein für den Muskeltonus entscheidendes Ion, sinkt und es somit zu einer Muskelrelaxation kommt (Lehninger et al. 1994).

Es gibt jedoch auch cGMP-unabhängige schädliche Mechanismen, bei denen NO, über eine Reaktion mit Superoxidanionen (O_2^-) unter Bildung von Peroxynitrit ($ONOO^-$), inaktiviert wird. Dadurch kommt es zur Modifikation und funktionellen Schädigung von Proteinen über Nitrosierung. Peroxynitrit verursacht außerdem durch Peroxydation von Lipiden Zellmembranschäden und führt zu DNA-Strangbrüchen, was Apoptose und Zelltod beschleunigt (Beltran et al. 2000, Hobbs 2002). Zudem kann eine permanente Hemmung der oxidativen Phosphorylierung durch NO zu Zellmembranschäden, Lipidperoxidation, Apoptose und Zelltod führen (Husmann et al. 2007) (s. Abbildung 1).

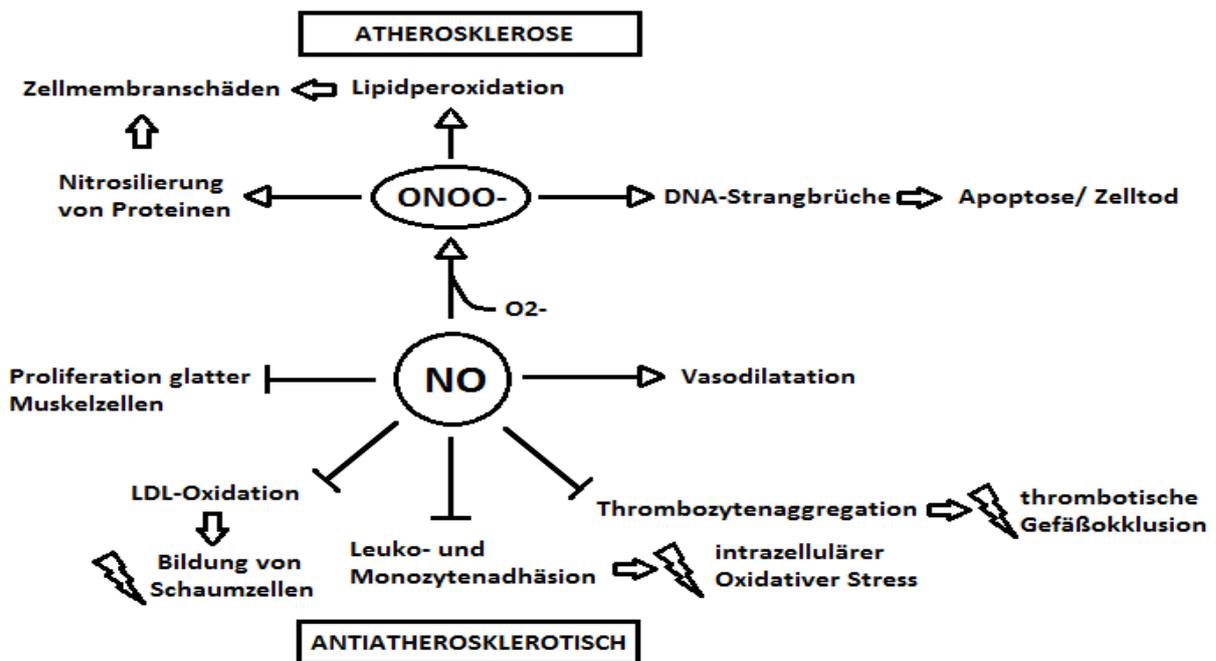


Abbildung 1: Wirkungen von NO und seine Bedeutung bei der Entstehung von Atherosklerose.

Durch die beschriebenen Wirkungen von NO wird deutlich, dass eine gestörte NO-Synthese eine entscheidende Bedeutung bei der Pathogenese der Atherosklerose darstellt. Eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO steht in Zusammenhang mit dem Auftreten von Gefäßerkrankungen. Allerdings ist noch unklar, ob eine verringerte Bildung von NO die Ursache oder die Folge der endothelialen Dysfunktion darstellt oder ob beide Phänomene einander bedingen (Dobutović et al. 2011).

2.4.3 NO-Synthese

Die enzymatische Synthese von NO erfolgt durch die NO-Synthase (NOS). Es existieren drei bekannte Isoformen dieses Enzyms, die sich durch eine gewebsspezifische Expression und Aktivität unterscheiden: die neuronale (nNOS/NOS1), die sich vorwiegend im Gehirn befindet, die induzierbare (iNOS/NOS2), die vor allem durch Zytokine aktiviert wird, und die endotheliale NO-Synthase (eNOS/NOS3), die überwiegend membrangebunden und zu einem geringen Teil im Zytosol vorliegt (Förstermann et al. 1991, Habib und Ali 2011). Der Mechanismus der Bildung von NO ist bei allen drei Enzymen identisch: durch die Oxidation eines der Guanidino-Stickstoffatome des L-Arginin entstehen NO und L-Citrullin (Husmann et al. 2007, Naseem 2005) (s. Abbildung 2).

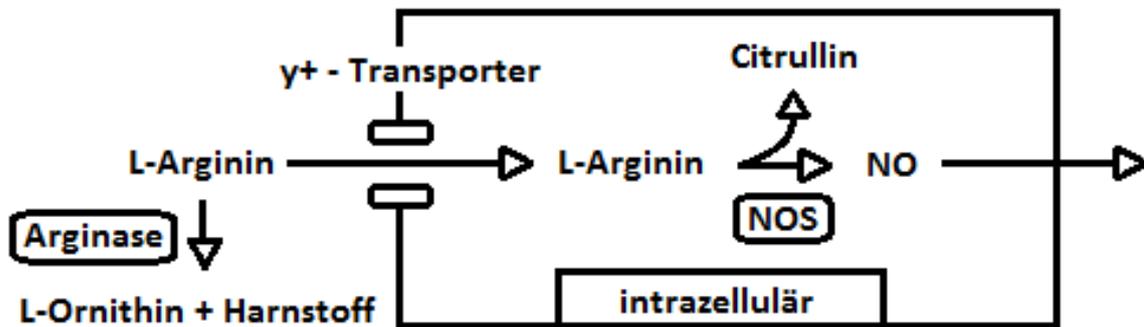


Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung des L-Arginin/NO-Stoffwechsels.

Alle drei Isoformen sind im Endothel vorhanden, wobei die nNOS und die eNOS calcium- und calmodulinabhängig und ständig präsent sind. Die iNOS wird nur unter bestimmten Bedingungen, vor allem bei entzündlichen Prozessen, exprimiert, ist nicht calciumabhängig und kommt überwiegend in Makrophagen vor (Moncada et al. 1991, Naseem 2005).

2.5 NO- und NOS-Inhibitoren

2.5.1 Die Entdeckung von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und NG-monomethyl-L-arginin (L-NMMA)

Die Aktivität von NO kann durch verschiedene Stoffe oder Mechanismen gehemmt werden. Hierzu zählen eine verminderte L-Argininaufnahme, Hemmung durch Monozyten, verminderte Co-Faktoren (Ca^{2+} , Calmodulin, BH₄), Inhibition des Elektronenflusses (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Oxidase (NADPH), Flavine), Hemmung der Expression von NOS oder der Substratbindung an NO-Radikalfänger (Yetik-Anacak und Catravas 2006).

Einer der entscheidendsten Mechanismen, der zu einer geringeren Bioverfügbarkeit von NO führt, ist jedoch die Hemmung der NO-Synthase selbst. Im Jahre 1989 beschrieben Rees et al. eine chemische Verbindung namens NG-monomethyl-L-arginin (L-NMMA), die als kompetitiver Inhibitor der NO-Synthase fungiert (Rees et al. 1989). Wenig später wurde 1992 von Vallance et al. eine ähnliche körpereigene Substanz beschrieben, die, wie L-NMMA, eine kompetitive Hemmung auf die eNOS und iNOS ausübt: das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) (Böger et al. 1997, Vallance et al. 1992). Es liegt in deutlich höheren Konzentrationen als L-NMMA im Plasma vor, wodurch ihm eine erheblichere klinische Relevanz zukommt (Vallance et al. 1992).

Vallance et al. entdeckten darüber hinaus, dass eine intraarterielle Infusion von ADMA zu einem erhöhten arteriellen Vasotonus führt, was am ehesten durch die Hemmung der

endogenen NO-vermittelten Vasodilatation zustande kommt. Die entscheidendere Entdeckung war jedoch die Akkumulation von ADMA bei Patienten mit Nierenversagen. Dies führte zu der Hypothese, dass ADMA für die hohe Prävalenz arterieller Hypertonie und Atherosklerose bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz verantwortlich sein könnte (Vallance et al. 1992a). Diese Hypothese konnte durch weitere Studien erhärtet werden (Böger und Zoccali 2003).

2.5.2 Die Bedeutung von ADMA als Risikomarker

Seit einigen Jahren beschäftigen sich zahlreiche Studien in der Forschung mit der Entdeckung und Evaluierung von kardiovaskulären Risikomarkern. Die Rolle von ADMA als kardiovaskulärer Risikofaktor konnte mittlerweile in mehr als einem Dutzend prospektiver Studien mit insgesamt weit über 8000 Teilnehmern belegt werden, u.a. in der Framingham Offspring-Kohorte, der AtheroGene-Studie, der MONICA-Studie, der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study und der Population Study of Women in Gothenburg. Dabei konnte gezeigt werden, dass die ADMA-Plasmakonzentration ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen und für die Gesamtmortalität ist, wohingegen eine inverse Korrelation zu der Konzentration des endogenen L-Arginins bzw. dem L-Arginin/ADMA-Quotienten besteht (Leong et al. 2008, Lüneburg et al. 2011, Meinitzer et al. 2007, Schnabel et al. 2005, WHO 1988).

ADMA scheint bei multiplen Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Erhöhte ADMA-Plasmakonzentrationen wurden bereits bei Patienten mit Atherosklerose, Diabetes mellitus, essentieller Hypertonie, Nierenversagen, Präeklampsie, angeborenen Herzfehlern sowie pulmonaler Hypertension und klinisch gesunden Patienten mit isolierter Hypercholesterinämie nachgewiesen (Böger et al. 1997, Böger et al. 1998a, Gorenflo et al. 2001, Kielstein et al. 1999, Savvidou et al. 2003, Stühlinger et al. 2002, Surdacki et al. 1999).

Es scheint einen Zusammenhang zwischen ADMA und der Pathogenese von Endotheldysfunktion und kardiovaskulären Erkrankungen zu geben. Erhöhte ADMA-Plasmakonzentrationen sind mit Risikofaktoren für Atherosklerose und der Intima-Media-Dicke der Halsschlagader assoziiert und fördern wahrscheinlich zudem die Progression der Verdickung (Miyazaki et al. 1999, Zoccali et al. 2002). In der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Studie, an der insgesamt 2543 Patienten mit und 695 ohne angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit teilnahmen, korrelierten steigende ADMA-Plasmakonzentrationen mit einem entsprechend zunehmenden Risiko für die allgemeine und die kardiovaskuläre Mortalität, unabhängig von Geschlecht, Alter und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Meinitzer et al. 2007). Weitere Studien

konnten die Hypothese von ADMA als unabhängigen kardiovaskulären Risikomarker belegen (Böger et al. 1998a, Zoccali et al. 2001, Schulze et al. 2006).

In der Kuopio Cardiovascular Risk Factor Studie konnte ADMA sogar bei Kohorten mit Nichtrauchern und niedrigem Risikoprofil als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden (Valkonen et al. 2001). Diese Beobachtungen konnten in der MONICA-Studie repliziert werden. Eine Erklärung dafür, warum im Gegenzug die Bestimmung von ADMA bei Rauchern keine signifikante Aussagen über das Risiko treffen kann, könnte mit einer durch Nikotinkonsum bedingten Hochregulation der mRNA, die das ADMA-abbauende Enzym Dimethylarginin Dimethylaminohydrolase 2 (DDAH-2) kodiert, zusammenhängen (Böger et al. 2009). Jedoch ist die Studienlage hierzu noch unvollständig und es bedarf weiterer Forschung, um diese Hypothese zu bestätigen.

ADMA scheint zudem auch die therapeutische Wirkung bestimmter Medikamente zu verändern. Böger et al. konnten 2007 in einer Studie zeigen, dass die Einnahme von Statinen allein bei Patienten mit hoher ADMA-Plasmakonzentration, im Gegenteil zu denen mit niedrigen Werten, keine Verbesserung der endothelialen Funktion bewirkte, da in diesem Falle die statininduzierte eNOS durch ADMA kompetitiv gehemmt wird. Wurden die Statine jedoch mit der Aminosäure L-Arginin kombiniert, stellte sich eine deutliche positive Zunahme der endothelialen Funktion bei diesem Patientenkollektiv ein, da nun durch einen Überschuss des Substrats die kompetitive Hemmung der eNOS durch ADMA entfiel. ADMA besitzt somit einen wichtigen Einfluss auf die pleiotropen Effekte von Simvastatin (Böger et al. 2007, Mallamaci et al. 2005).

In der Zusammenschau der Ergebnisse verschiedener Studien lässt sich feststellen, dass ab einer ADMA-Plasmakonzentration von $0,7 \mu\text{mol/l}$ das Mortalitäts- und das kardiovaskuläre Risiko beginnen zu steigen. Davon ausgenommen sind Hämodialysepatienten, da diese regelhaft erhöhte ADMA-Werte aufweisen (Böger et al. 2009).

2.5.3 Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA)

SDMA stellt ein strukturelles Isomer von ADMA dar, da es an den beiden Stickstoffatomen der Guanidinogruppe, anstatt der zwei Wasserstoffatome, zwei Methylgruppen gebunden hat. SDMA übt im Gegensatz zu ADMA keine kompetitive Inhibition der NO-Synthase aus, jedoch wurde von manchen Autoren darauf hingewiesen, dass SDMA möglicherweise einen indirekten Effekt auf die NO Synthese haben könnte, indem es den γ^+ -Transporter blockiert, der für die L-Arginin-Aufnahme in die Zelle verantwortlich ist (Closs et al. 1997, Tojo et al. 1997, Vallance et al. 1992).

2.5.4 ADMA- und SDMA-Stoffwechsel

ADMA, NMMA und SDMA entstehen durch die posttranslationale Methylierung von Proteinen durch die Protein-N-Arginin-Methyltransferasen (PMRTs). Dabei gehören die Enzyme, welche asymmetrisch methylierte Argininderivate, wie ADMA und NMMA, synthetisieren, zu den Typ 1 PMRTs. Die PMRTs vom Typ 2 dahingegen sind Enzyme, die für die Produktion von symmetrisch methylierten Argininen, wie SDMA, verantwortlich sind (Böger 2006). Für die Synthese von ADMA methyliert die PMRT Typ 1 die endständigen Stickstoffatome der Guanidinogruppe von L-Arginin und nutzt dabei S-Adenosylmethionin als Methylgruppen-Donor (Böger et al. 2000, Paik und Kim 1968) (s. Abbildung 3).

Das zirkulierende ADMA wird zu $\leq 20\%$ unverändert über die Niere ausgeschieden (Ogawa et al. 1987, Schwedhelm und Böger 2011). Der größere Anteil mit $\geq 80\%$ wird jedoch von dem Enzym Dimethylarginin Dimethylaminohydrolase (DDAH) eliminiert. Bei diesem Vorgang entstehen L-Citrullin und Dimethylamin (s. Abbildung 3).

Es existieren zwei Isoformen dieses Enzyms: DDAH-1 und DDAH-2. Beide verfügen über eine andere Funktion, Regulation und Gewebeverteilung (Leiper et al. 1999, Schwedhelm und Böger 2011). DDAH-1 ist hauptsächlich in Leber, Nieren und Gehirn vorhanden und ist für die Regulation der zirkulierenden ADMA-Konzentration verantwortlich. DDAH-2 existiert vornehmlich in Geweben, in denen die eNOS anzutreffen ist, und wirkt lokal über die ADMA-Modulierung auf die Endothelfunktion (Schwedhelm und Böger 2011). DDAH hat somit einen erheblichen Einfluss auf die ADMA-Plasmakonzentration und die NO-Bioverfügbarkeit. Diese Hypothese wird durch ein Experiment mit genetisch veränderten Mäusen, bei denen das Gen für die Kodierung von DDAH überexprimiert wurde, bekräftigt. Durch diese genetische Überexpression sank die ADMA-Plasmakonzentration und die vaskuläre NO-Produktion stieg, was zu einer Verringerung des systemischen Widerstandes und des arteriellen Blutdruckes führte (Dayoub et al. 2003, Ogawa et al. 1987). Darüber hinaus scheinen in verschiedenen Populationen unterschiedliche DDAH-Genpolymorphismen zu existieren, von denen ein Teil zu einer gestörten ADMA-Eliminierung führt und somit eine gefährliche Akkumulation von ADMA begünstigen kann (Valkonen et al. 2005).

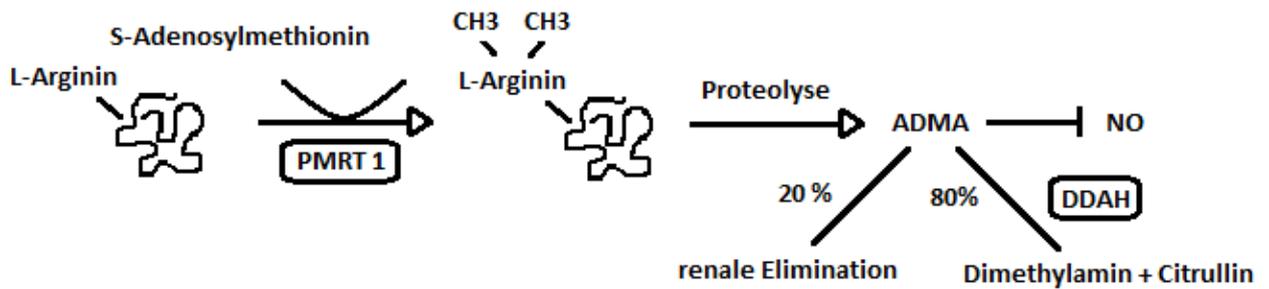


Abbildung 3: Synthese und Abbau von ADMA.

ADMA wird im Gegenzug über die Niere eliminiert und akkumuliert aus diesem Grund bei chronischer Niereninsuffizienz. Dadurch kann ADMA als endogener Marker für die renale Funktion angesehen werden (Bode-Böger et al. 2006, Fleck et al. 2003).

Die Bestimmung der ADMA-Plasmakonzentration könnte, aufgrund ihrer Unabhängigkeit von anderen traditionellen kardiovaskulären Risikomarkern oder -faktoren, dabei helfen, Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, die durch bisher etablierte, nicht individualisierte Methoden nicht erkannt werden konnten, zu identifizieren. Zukünftig gilt es nun einen Weg zu finden, in den Stoffwechsel oder die Wirkungen von ADMA einzugreifen, um das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität zu senken. Somit könnte ADMA nicht nur als Messgröße, sondern auch als therapeutische Zielgröße identifiziert werden.

Ein Ansatz könnte sein, den Abbau von ADMA durch die DDAH zu steigern. Umgekehrt konnte schon gezeigt werden, dass eine Hemmung der DDAH die ADMA-Plasmakonzentration erhöht und dadurch die Aktivität der NO-Synthase verringert, was im septischen Schock durch eine weniger stark ausgeprägte Vasodilatation von Vorteil sein könnte (Kotthaus et al. 2008, Leiper et al. 2007). Im Gegenzug ist eine durch Medikamente induzierte gesteigerte Aktivität der DDAH bis jetzt noch nicht gelungen (Böger et al. 2009). Ein anderer Ansatz ist die orale Substitution mit L-Arginin, das Substrat der NO-Synthase. Hierdurch könnte die kompetitive Hemmung durch ADMA an der NO-Synthase aufgehoben werden und somit die physiologische Synthese von NO wieder gewährleistet sein (Bode-Böger 1999).

2.6 Die Bedeutung von ADMA in der Klinik

2.6.1 ADMA in der perioperativen Medizin

In den letzten Jahren kam es in der Forschung zu der Entdeckung neuer kardiovaskulärer Risikomarker und somit zu der Fragestellung nach neuen Therapieoptionen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Maas et al. im Jahre 2007 wurde untersucht, inwiefern eine erhöhte ADMA-Plasmakonzentration das kardiovaskuläre perioperative Risiko negativ beeinflusste. Es wurden insgesamt 402 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen ein nicht-kardiochirurgischer elektiver Eingriff geplant war. Zusätzlich erfolgte ein 30-tägiges Follow-up, welches sich auf den vordefinierten primären kombinierten Endpunkt bezog, der Tod, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, akute Herzinsuffizienz, schwere Arrhythmie, Embolie und Thrombose beinhaltete. Dieser trat bei 20 von 134 Patienten (14,9 %) im oberen ADMA-Tertial auf, im Vergleich zu 11 von 133 Patienten (8,3 %) im mittleren und 5 von 135 Patienten (3,7 %) im untersten ADMA-Tertial. Die Odds Ratio für den primären Endpunkt lag bei 1,33 (95 % CI: 1,12-1,59; $p = 0,001$) pro 0,1 $\mu\text{mol/l}$ Erhöhung der ADMA-Plasmakonzentration.

Letztlich konnte in multivariaten Cox-Regressionsmodellen gezeigt werden, dass erhöhte ADMA-Konzentrationen, unabhängig von anderen Faktoren, mit einem gesteigerten perioperativen kardiovaskulären Risiko einhergingen und dadurch ADMA als kardiovaskulärer Risikomarker bei nicht-kardiochirurgischen Patienten gesehen werden kann. Allerdings war die Korrelation von ADMA zu anderen Risikomarkern schwach. Dennoch konnte anhand des Zusammenhanges zwischen ADMA und dem perioperativen Risiko gezeigt werden, dass bei anderen gängigen Klassifikationssystemen, wie dem ASA-Score und dem Revised Cardiac Risk Index nach Lee, ein Teil der Patienten fälschlicherweise mit einem niedrigen oder mittleren Risiko eingestuft wurden, obwohl sich ein erhöhtes Risiko herausstellte (Maas et al. 2007).

2.6.2 ADMA als Prädiktor für das Outcome auf der ICU

Im Jahre 2003 untersuchten Nijveldt et al. den Zusammenhang zwischen einer erhöhten ADMA-Konzentration und der Mortalität von Patienten auf der Intensivstation (Intensive Care Unit (ICU)). Es konnte gezeigt werden, dass die ADMA-Plasmakonzentration einen starken positiven prädiktiven Wert für die Gesamtmortalität von Patienten mit Multiorganversagen während der Intensivtherapie darstellt. Die Patienten im höchsten ADMA-Quartil hatten ein 17-fach (95 % CI: 3-100) erhöhtes Mortalitätsrisiko. Somit kann ADMA als ein Prädiktor für das Outcome bei schwerkranken Patienten auf der ICU gesehen werden (Nijveldt et al. 2003).

2.6.3 Bedeutung von NO und NO-Inhibitoren bei Sepsis

Obgleich während einer Sepsis die proinflammatorische Antwort einen steilen Anstieg der systemischen NO-Produktion durch die Stimulation der iNOS bewirkt, kommt es durch den Verbrauch reaktiver Sauerstoff-Spezies in bestimmten Geweben zu einem relativen

NO-Mangel, während der Rest des Körpers einem relativen Überschuss an NO unterliegt (Engelberger et al. 2010). Der NO-Mangel herrscht primär im mikrovaskulären Gefäßbett vor, dort wo der für das Gewebe überlebenswichtige Sauerstoffaustausch stattfindet (Engelberger et al. 2010, Kao et al. 2009). Dadurch kommt es einerseits zu lebensbedrohlichen arteriovenösen Shunts und andererseits, durch die erhöhte systemische NO-Konzentration, zu einer gefährlichen Hypotension (Trzeciak et al. 2008). Beide Phänomene führen zu einer Unterversorgung des Gewebes und der Organe mit Sauerstoff.

Studien zur Hemmung der NO-Synthase bei Sepsis werden kontrovers diskutiert. In einer Studie bewirkte bei Patienten mit einem akuten Kreislaufversagen, infolge eines septischen Schocks, die intravenöse Infusion des Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitors NG-methyl-L-Arginin Hydrochlorid (546C88) innerhalb von 72 Stunden einen Anstieg des arteriellen Druckes und des Systemwiderstands (Bakker et al. 2004). Im Gegenzug zeigte sich in einer anderen Studie bei Patienten mit septischem Schock, die denselben Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitor (546C88) erhielten, eine erhöhte Mortalitätsrate (López et al. 2004).

Es gibt Hinweise dafür, dass ADMA bei der Pathogenese der Sepsis eine Rolle spielen könnte. Der L-Arginin-/ADMA-Quotient ist während einer Sepsis proportional zur Schwere der Erkrankung signifikant erniedrigt. Es konnte gezeigt werden, dass die ADMA-Plasmakonzentration mit dem Schweregrad des Organversagens korreliert und die Mortalität bei Patienten mit Sepsis prognostiziert. Es wird angenommen, dass die durch den NO-Mangel beeinträchtigte endotheliale und mikrovaskuläre Funktion, die zu Organversagen und Tod führen, ursächlich auf eine erhöhte ADMA-Plasmakonzentration zurückzuführen ist (Davis et al. 2011).

2.7 Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es, ADMA als individuellen perioperativen kardiovaskulären Risikomarker zu evaluieren. Es galt festzustellen, inwiefern erhöhte ADMA-Plasmakonzentrationen bei Patienten, die sich einem elektiven abdominalen oder thorakalen Eingriff unterziehen, zu einem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse führen. Dies sollte helfen, in Zukunft Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko zu identifizieren, um ggf. geeignete Therapieoptionen zu entwickeln.

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll und Patientenrekrutierung

Diese klinische Studie wurde als prospektive Studie konzipiert. Nach Erhalt des Votums der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg konnte im Januar 2011 mit der Studie begonnen werden. Vor dem Einschluss in die Studie erhielt jeder Patient eine eingehende Aufklärung und bestätigte, mit Hilfe einer schriftlichen Einverständniserklärung, die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.

Die Rekrutierung der Patienten fand in der Prämedikationsambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) im Rahmen der Narkoseaufklärung für elektive operative Eingriffe statt. Begonnen wurde diese im Januar 2011 und endete im Mai 2012 mit 313 Patienten, die definitiv an der Auswertung der Studie teilnahmen. Die Patientenauswahl orientierte sich an vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2) eingeschlossen. Dabei handelte es sich um Patienten im Alter zwischen 30 bis 75 Jahren, die einen elektiven abdominalen und/oder thorakalen nicht-kardiochirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie erhielten. Es wurden Patienten von allgemeinchirurgischen, gynäkologischen, urologischen und hepatobiliär-chirurgischen Stationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in die Studie aufgenommen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

3.2.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 30-75 Jahren,
- Elektive abdominale und/oder thorakale Operation,
- Kardiovaskulärer Risikoscore entsprechend ASA-Score zwischen II-IV,
- Ausschluss einer Schwangerschaft bei Patientinnen im gebärfähigen Alter,
- Vorliegen der unterzeichneten Einverständniserklärung.

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Kardiochirurgische Operationen,
- Notfalleingriffe,
- Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 3 Monaten,
- Diabetische Retinopathie,
- Schwangere oder stillende Patientinnen,
- Patienten mit bekanntem Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabusus,

- Jede chronische Erkrankung (bösartig oder nicht bösartig), die die Lebenserwartung des Patienten möglicherweise auf eine Dauer reduziert, die das Überleben der 30-tägigen Studienperiode unsicher macht,
- Jede somatische oder psychische Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie erschweren könnte,
- Aktive Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz (Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) oder –Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1,5-fach oberhalb der oberen Grenze der normalen Norm),
- Fortgeschrittene Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance < 30 ml/min [Cockcroft-Gault Formel]),
- Nephrotisches Syndrom oder Dysproteinämie.

3.3 Primärer und sekundärer Endpunkt

Der primäre und die sekundären Endpunkte wurden bis zu 30 Tage nach der Operation erhoben. Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich zusammen aus Myokardinfarkt (MI) oder akutem Koronarsyndrom (AKS), dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer Arrhythmie, symptomatischer Thrombose, Embolie, Schlaganfall und Todesfall (jeglicher Ursache). Der sekundäre Endpunkt umfasste Pneumonie, akutes Nierenversagen, Infektion/systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), Sepsis/Multiorganversagen (MOV) und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Erfasst wurden diese zunächst durch die Durchsicht der täglichen Dokumentationen der regulären Stationsvisiten sowie durch die klinischen Befunde während des Krankenhausaufenthaltes. Nach der Entlassung erfolgte die Erhebung fernmündlich und, falls vorhanden, durch die Einsicht weiterer Arztbriefe bei erneutem Krankenhausaufenthalt.

3.3.1 Definition der primären Endpunkte

Das akute Koronarsyndrom wurde durch das Auftreten einer instabilen Angina pectoris oder eines akuten Myokardinfarktes definiert.

Die instabile Angina pectoris setzte präkordiale Brustschmerzen voraus, die mindestens 30 Minuten anhielten. Dabei konnte es sich um ein erstmaliges Auftreten in Form einer Erstangina handeln. Bei bestehender Angina pectoris-Symptomatik sollte sich die instabile Form durch die Schwere, die Dauer, die Häufigkeit sowie durch einen erhöhten Bedarf an antianginöser Medikation und das Auftreten unter Ruhebedingungen von einem regulären pectanginösen Anfall unterscheiden. Zusätzlich wurde die Negativität der

Herzenzyme (Troponin T, CK-MB) vorausgesetzt und es durften keine negativen Q-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG) bestehen.

Ein Myokardinfarkt mit ST-Hebungen (STEMI) konnte diagnostiziert werden, wenn sich im EKG in mehr als zwei Ableitungen neu aufgetretene ST-Hebungen befanden, die ≥ 1 mm maßen, oder T-Wellen-Veränderungen, Q-Wellen oder charakteristische Symptome auftraten, die durch einen positiver Troponin T-Test belegt werden konnten. Die Diagnose eines Myokardinfarktes ohne ST-Hebungen (STEMI) wurde im EKG beim Fehlen von ST-Streckenhebungen, R-Verlusten und pathologischen Q-Wellen und bei vorliegendem positiven Troponin T-Test gestellt. Ein Beweis war auch der angiographische Nachweis einer Ischämie.

Die Diagnose einer kongestiven dekompensierten Herzinsuffizienz wurde bei einem klinischen Beschwerdebild mit Dyspnoe und eventuell auskultierbaren Rasselgeräuschen sowie dem radiologischen Nachweis eines Lungenödems und/oder der Notwendigkeit einer inotropiesteigernden Therapie oder dem Einsatz von Diuretika gestellt.

Das Auftreten von Arrhythmien wurde durch folgende Ereignisse definiert: primärer Herzstillstand, der eine Herzdruckmassage erforderlich macht, Vorhofflimmern oder –flattern mit Indikation zur Kardioversion oder medikamentösen Therapie zur Frequenzkontrolle, ventrikuläre Tachykardien und AV-Block dritten Grades.

Ein thrombotisches Ereignis erforderte das klinische Beschwerdebild sowie einen sonographischen Nachweis durch die fehlende Komprimierbarkeit des Gefäßes, typische Blutflussprofile oder sichtbaren Thrombus.

Um die Diagnose einer Lungenembolie stellen zu können, musste ein klinisches Beschwerdebild mit Kurzatmigkeit sowie Jugularvenenstauung und/oder erhöhten D-Dimeren ($> 190 \mu\text{g/l}$) vorliegen und der Beleg durch ein Spiral-CT, MRT oder eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie erbracht werden.

Ein Schlaganfall wurde als ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion definiert, woran sich Symptome anschließen, die 24 Stunden oder länger dauern oder gar zum Tode führen, ohne scheinbare Ursachen außer einer vaskulären. Zusätzlich mussten korrelierende Läsionen bzw. ein Ischämienachweis in der kranialen Computertomographie (cCT), der Magnetresonanztomographie (MRT), der Doppler/Duplex-Sonographie, der Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und/oder CT-Angiographie (CTA) vorliegen.

Das Eintreten von Tod sowie dessen Ursache wurde mit Hilfe der Einsicht der entsprechenden Totenscheine festgestellt.

3.3.2 Definition der sekundären Endpunkte

Eine Pneumonie bestand bei neu aufgetretenen pneumonischen Infiltraten im Röntgen-Thorax, erhöhten Entzündungsparametern im Labor (CRP > 5 mg/l, Leukozyten > 10.000 oder < 4.000/ μ l) ohne eindeutiges röntgenologisches Korrelat, was durch das klinische Bild diagnostiziert wurde (Temperaturen über 38,5 °C, Husten und/oder purulenter Auswurf und/oder Rasselgeräusche im Auskultationsbefund) oder durch einen positiven mikrobiologischen Befund.

Das akute Nierenversagen wurde anhand der Acute Kidney Injury Network (AKIN)-Definition diagnostiziert:

Abrupte Abnahme (innerhalb von 48 Stunden) der Nierenfunktion, definiert durch:

- a. Einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dl oder
- b. Einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins > das 3-fache des Ausgangswertes oder
- c. Eine Verminderung der Urin-Ausscheidung < 0,3 ml/kg/h über 24 Stunden oder eine fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 Stunden oder
- d. Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von > 75 % (bezogen auf den Ausgangswert)

Zusätzlich wurde ein akutes Nierenversagen festgestellt bei:

- a. Einer Harnstoffhöhung von > 25-33 mmol/l (150-200 mg/dl) bei Oligo-/Anurie
- b. Einer Harnstoffhöhung von > 50 mmol/l (> 300 mg/dl) bei Polyurie
- c. Einer Kreatinin-Clearance von < 5 ml/min
- d. Postoperativer Dialysepflichtigkeit
- e. Einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz

Eine Infektion bestand bei erhöhten Entzündungsparametern im Labor (Leukozyten > 10.000 oder < 4.000/ μ l, CRP > 5 mg/l, bei bakteriellen Infektionen: Procalcitonin (PCT) > 0,25 ng/ml) mit simultaner klinischer Symptomatik oder mikrobiologischem Nachweis. Ausgenommen hiervon waren Pneumonie, SIRS und Sepsis, da diese Krankheiten separat erhoben wurden.

Um die Diagnose Systemic Inflammatory Response Syndrome SIRS stellen zu können, mussten zwei der folgenden Punkte erfüllt sein:

- a. Körpertemperatur $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$
- b. Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- c. Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder Hyperventilation mit $\text{PaCO}_2 < 33\text{ mmHg}$
- d. Leukozytose ($> 12000/\mu\text{l}$) oder Leukopenie ($< 4000/\mu\text{l}$) oder Linksverschiebung (d.h. $> 10\%$ unreife Leukozytenformen im Differentialblutbild)

Eine Sepsis wurde bei dem Vorliegen eines SIRS mit zusätzlichem mikrobiologischen Erregernachweis oder anhand von klinischen Kriterien diagnostiziert.

Ein Multiorganversagen bestand bei gleichzeitigem oder sequenziellem Versagen oder schwerer Funktionseinschränkung mindestens zwei verschiedener lebenswichtiger Organsysteme (Lunge, Herz-Kreislaufsystem, Niere, Leber, Gerinnung, Magen-Darm-Trakt).

Ein ARDS stellt eine massive Reaktion der Lunge auf verschiedene schädigende Faktoren dar, unabhängig davon, ob die daraus resultierenden pulmonalen Entzündungsmechanismen primär pulmonal oder systemisch ausgelöst werden. Beim ARDS muss eine identifizierbare, nicht-kardiale Ursache zugrunde liegen. Diagnostiziert wurde ein ARDS nach der Berliner Definition, die von der European Society of Intensive Care Medicine, der American Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine im Jahre 2011 ausgearbeitet wurde:

1. Timing: Auftreten innerhalb einer Woche.
2. Radiologie: Beidseitige Infiltrate im Röntgenbild der Lunge oder im CT ohne andere sinnvolle Erklärung.
3. Ursache: Respiratorisches Versagen ist nicht erklärt durch Herzversagen oder Hypovolämie.
4. Oxygenierung: bei einem PEEP (positive endexpiratory pressure) von $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$:
 - a) Mildes ARDS, bei einem Horovitz-Quotient* von 201 bis 300 mmHg.
 - b) Moderates ARDS, bei einem Horovitz-Quotient von $< 200\text{ mmHg}$.
 - c) Schweres ARDS, bei einem Horovitz-Quotient von $< 100\text{ mmHg}$.

* Horovitz-Quotient: PaO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck) / FiO_2
(Sauerstoffanteil der Atemluft).

3.4 Ablauf der Studie

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen des anästhesiologischen Prämedikationsgespräches elektiver operativer Eingriffe im UKE. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2), die durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Blutanalyse überprüft wurden, konnten die Patienten ausführlich über die Zielsetzung der Studie, das Studiendesign, die Risiken und den Versicherungsschutz aufgeklärt werden (s. Abschnitt 9.1.4). Die Teilnahme erfolgte nur bei unterzeichneter Einverständniserklärung (s. Abschnitt 9.1.2).

Die Informationen aus der Anamnese wurden auf dem präoperativen Evaluationsbogen dokumentiert. Dieser umfasste Einschlussdatum, Stammdaten, Allergien, chronische Erkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Belastbarkeit in MET, kardiale Voruntersuchungen und Dauermedikation der Patienten. Außerdem wurde der ASA-Score und der RCRI nach Lee erfasst (s. Abschnitte 9.1.1 und 9.1.3).

Des Weiteren wurde die jeweilige Einordnung in das operationsspezifische Risiko ermittelt und notiert. Eine Hochrisiko-Operation bestand bei mindestens einem der folgenden Kriterien:

- Hoch intraabdomineller Eingriff
- Zweihöhleneingriff
- Intrathorakaler Eingriff
- Suprainguinal vaskulärer Eingriff
- Blutverlust > 1 Liter
- Operationsdauer von > 3 Stunden

Die körperliche Untersuchung wurde im Rahmen des Prämedikationsgespräches vom zuständigen Anästhesisten durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine Einschlussuntersuchung inklusive klinisch-chemischer und hämatologischer Analysen, die ein kleines Blutbild, Elektrolyte, AST, ALT, Kreatinin, GFR, CK-gesamt, Harnstoff, Bilirubin-gesamt, Fibrinogen, INR (International Normalized Ratio), aktivierte partielle Thromoplastinzeit (aPTT) und CRP enthielten. Diese Laborparameter deckten sich in der Regel mit dem präoperativen Routinescreening, sodass ausschließlich eine zusätzliche Blutprobe (9 ml Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovette) pro Prüftag für die Ermittlung der ADMA-Plasmakonzentration erforderlich war. Die Messung der Routinelaborparameter fand im Institut für Klinische Chemie/Zentrallabor des UKE statt. Die Bestimmung der ADMA-Plasmakonzentration erfolgte mittels Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) im Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Der Umgang mit den Laborwerten erfolgte zu jedem Zeitpunkt verblindet gegenüber den klinischen Daten.

Weitere Blutproben wurden bei jedem Patienten während der Operation, am ersten sowie am dritten postoperativen Tag gewonnen. Anschließend folgte ein Follow-up von 30 Tagen, wobei der Tag der Operation Tag 0 darstellte. In diesem Zeitraum wurde das Auftreten von Komplikationen zunächst durch tägliche Visiten und anschließend durch telefonische Befragung am 30. postoperativen Tag dokumentiert. Während des klinischen Aufenthaltes wurden bei den täglichen Visiten sämtliche kardialen und nicht-kardialen Ereignisse sowie Todesfälle und deren Ursachen auf einem standardisierten Fragebogen registriert (s. Abschnitt 9.1.5). Etwaige Komplikationen, die nach der Entlassung der Patienten auftraten und somit nicht in der Akte des Patienten aufgeführt waren, konnten durch das Telefonat am 30. postoperativen Tag in Erfahrung gebracht werden. Dokumentiert wurden die Komplikationen und deren Behandlung auf einem Ereignis- bzw. Follow-up-Bogen (s. Abschnitt 9.1.5).

3.5 ADMA-Bestimmung im Plasma

Nach erfolgter Blutentnahme wurde direkt mit der laborchemischen Bearbeitung der Probe im Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie begonnen. Zunächst wurde die Probe 20 Minuten bei 2000 rpm (revolutions per minute) und 4 °C zentrifugiert. Dies führte zu einer Auftrennung des Vollbluts in Plasma und Blutkuchen. Bei jeder Blutprobe (insgesamt 4 pro Patient s.o.) wurden jeweils zweimal 1 ml Plasma abpipettiert und bis zur weiteren Analyse bei -20 °C getrennt eingefroren. Der Rest des überstehenden Plasmas wurde abpipettiert und verworfen. Das Plasma konnte anschließend für die Messung von ADMA und SDMA genutzt werden.

Die Konzentrationen von ADMA und SDMA wurden im Patienten-Plasma mittels Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) bestimmt (Schwedhelm et al. 2007). Hinter LC-MS/MS verbirgt sich ein präzises Analyse- und Detektionsverfahren, das Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie koppelt. Durch diese Kopplung wird eine spezifische Quantifizierung sowohl von reinen Substanzen als auch von Substanzgemischen möglich.

Die Plasmaproben wurden bis zur Bestimmung der Argininderivate mittels Massenspektrometrie bei -20 °C ohne Auftauzyklen eingelagert. Zur Aufbereitung der Plasmaproben wurden je 100 µl einer methanolischen Lösung des internen Standards (2 µmol/l $2H_6$)-ADMA und 50 µmol/l $L-2H_7$ -Arginin) in eine MultiScreen 96-Well-Filterplatte vorgelegt (Durapore® Membran, 0,22 µm). Die Filterplatte wurde zuvor über einer 96-Well-Polypropylenplatte positioniert. Je 25 µl Kalibrierlösung, Plasmaproben oder Qualitätskontrollprobe wurden hinzu pipettiert und die Platte wurde anschließend bei Raumtemperatur (RT) 15 min lang auf einem Orbital-Schüttler geschüttelt.

Die MultiScreen 96-Well-Filterplatte wurde nachfolgend zusammen mit der Polypropylenplatte bei 2000 rpm 10 min bei 4 °C zentrifugiert, sodass die methanolische Phase vollständig in die Polypropylenplatte eluierte. Die Polypropylenplatte wurde dann auf einem Heizblock positioniert und die Lösung bei 80 °C unter dem Abzug abgedampft.

Nachdem das Lösungsmittel vollständig verdampft war, wurde je 100 µl einer 1 N butanolischen Salzsäurelösung auf die Proben pipettiert. Die Platte wurde mit einer Abdeckmatte verschlossen und für 30 min auf einen auf 65 °C geheizten Heizblock gestellt. Durch die butanolische Salzsäure wurden die Aminosäuren zu ihren Butylestern umgesetzt. Nach der Derivatisierung wurde die butanolische Salzsäurelösung bei 80 °C unter dem Abzug abgedampft. Die Polypropylenplatte wurde bis zur Messung bei -20 °C gelagert.

Vor der Messung wurde das Probengemisch in 100 µl Probenpuffer (Methanol/destilliertes Wasser, 50/50 v/v, pH = 5) aufgenommen. Zum Lösen des Analyten wurde die Platte mit einer Acetat-Klebefolie abgedeckt und 30 min lang bei RT auf dem Orbital-Schüttler geschüttelt. Die Proben wurden ein weiteres Mal durch eine MultiScreen-Filterplatte filtriert (10 min/2000 rpm) und waren nun messbereit.

10 µl der Lösung wurden zur Analyse injiziert. Die Messung erfolgte mit einer Varian ProStar HPLC (model 210, Fa. Agilent) Pumpe, gekoppelt an ein Varian 1200 I Triple Quadrupole Massenspektrometer (Fa. Agilent) unter Verwendung einer Polaris C18-Ether-Trennsäule (Varian; 50 x 2,0 mm, Fa. Agilent). Zur Quantifizierung von ADMA und SDMA wurden die folgenden Massenübergänge von Mutter- zu Tochterion der Moleküle gemessen: L-Arginin m/z 231,1→70,0; L-2H₇-Arginin m/z 238,1→77,0, ADMA m/z 259,1→214,1, SDMA m/z 259,1→228,1 und 2H₆-ADMA m/z 265,1→220,1. Die Proben-Laufzeit betrug 4 Minuten mit einer intra-assay und einer inter-assay Präzision von < 5 %.

4 Ergebnisse

4.1 Präoperative Evaluation

4.1.1 Demographische Daten und Vorerkrankungen

Es wurden insgesamt 313 Patienten in die Studie eingeschlossen. Erläuterung der kommenden Tabellen: n (%) bezieht sich immer auf den prozentualen Anteil des Merkmals innerhalb der Gruppe (Alle Patienten vs. Ereignis vs. kein Ereignis). In Tabelle 6 wird deutlich, dass es Unterschiede in Bezug auf die demographischen Daten in beiden Gruppen gab. Die Patienten wurden für die Analysen in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe, die den primären Endpunkt erreichte, und eine zweite, die keine der vordefinierten Komplikationen erlitt. In der Komplikations-Gruppe befanden sich insgesamt 38 Patienten (12,1 % des Gesamtkollektivs). Von diesen 38 Patienten waren 65,8 % männlich und das Alter lag im Durchschnitt höher, im Vergleich zu der Gruppe ohne Komplikationen ($61,9 \pm 9,6$ Jahre; $p < 0,01$ vs. $56,1 \pm 11,3$ Jahre; $p < 0,01$). Der BMI (Body Mass Index) hingegen war höher in der Gruppe ohne Komplikationen, verglichen mit der Gruppe mit primärem Endpunkt ($28,9 \pm 9,2$ vs. $26,2 \pm 4,9$; $p < 0,01$).

Hinsichtlich der Vorerkrankungen gab es keine signifikanten Unterschiede in beiden Studiengruppen. Dies betraf sowohl die Prävalenz für kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Myokardischämie, arterielle Hypertonie, Angina pectoris, Carotisstenose, Insult, TIA (transitorische ischämische Attacke)/PRIND (prolongiertes und reversibles ischämisches-neurologisches Defizit), pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), Herzinsuffizienz, Thrombose und Embolie, als auch die für Herz-Kreislauf-schädigenden Vorerkrankungen wie Arrhythmie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Hypercholesterinämie. Des Weiteren waren Erkrankungen wie chronische Infektionen, Anämie und Gerinnungsstörungen sowie der Anteil an Rauchern in beiden Gruppen in etwa gleich vertreten (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Demographische Daten und Vorerkrankungen

	Alle Patienten	Kein primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt	p-Wert
N (%)	313 (100,0)	275 (87,9)	38 (12,1)	-
Männlich (%)	176 (56,2)	151 (54,9)	25 (65,8)	p = 0,23
Alter in Jahren ± SD	56,8 ± 11,2	56,1 ± 11,3	61,9 ± 9,6	p < 0,01
BMI (kg/m²) ± SD	28,6 ± 8,8	28,9 ± 9,2	26,2 ± 4,9	p < 0,01
Hypercholesterinämie n (%)	60 (19,2)	52 (18,9)	8 (21,1)	p = 0,83
Koronare Herzkrankheit n (%)	24 (7,7)	21 (7,6)	3 (7,9)	p = 1,0
Myokardischämie n (%)	12 (3,8)	9 (3,3)	3 (7,9)	p = 0,17
Arrhythmie n (%)	41 (13,1)	36 (13,1)	5 (13,2)	p = 1,0
Arterielle Hypertonie n (%)	143 (45,7)	124 (45,1)	19 (50,0)	p = 0,61
Diabetes mellitus n (%)	43 (13,7)	35 (12,7)	8 (21,1)	p = 0,21
Niereninsuffizienz n (%)	9 (2,9)	7 (2,5)	2 (5,3)	p = 0,30
Raucher n (%)	89 (28,4)	82 (29,8)	7 (18,4)	p = 0,29

Tabelle 6: Verteilung und Vergleich von Geschlecht, Alter, BMI, Vorerkrankungen und Nikotinkonsum bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Studiengruppen.

4.1.2 Vormedikation, Laborparameter und zuständige operierende Fachabteilung

Die Verordnung der perioperativen Medikation war kein Bestandteil der Studie, sondern wurde vom verantwortlichen Arzt der Patienten getroffen. Perioperative Veränderungen an der Hausmedikation, insbesondere das Pausieren bestimmter Arzneien, wurden leitliniengetreu von den verantwortlichen Anästhesisten und Stationsärzten vorgenommen. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Vormedikation der Patienten. Die Studiengruppen unterschieden sich am Tag der Aufnahme nicht signifikant in Bezug auf die erhobene Vormedikation, welche Statine, Betablocker, Diuretika, ASS, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calciumkanalblocker, Diuretika, Nitrate, Insulin, Hormone und Fibrate beinhaltete.

Von allen Patienten mit einem niedrigen RCRI (RCRI = 1) erhielten 26,9 % Statine und/oder Betablocker, wohingegen von den Patienten mit einem hohen RCRI (RCRI \geq 3) bereits 53,1 % Statine und/oder Betablocker einnahmen. Ähnlich verhält es sich im Vergleich mit der ASA-Klassifikation: 38,2 % der Patienten mit einem hohen ASA-Score (ASA \geq III) hatten Betablocker und/oder Statine in ihrer Vormedikation. Im Gegenzug bekamen nur 16,1 % der Patienten mit einem niedrigen ASA-Score (ASA = II) Statine und/oder Betablocker. Diese Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau.

Tabelle 7: Vormedikation

	Alle Patienten	Kein primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt	p-Wert
N (%)	313 (100,0)	275 (87,9)	38 (12,1)	-
Statine n (%)	35 (11,2)	31 (11,3)	4 (10,5)	p = 1,0
Betablocker n (%)	69 (22,0)	57 (20,7)	12 (31,6)	p = 0,15
Diuretika n (%)	58 (18,5)	51 (18,5)	7 (18,4)	p = 1,0
ASS n (%)	43 (13,7)	35 (12,7)	8 (21,1)	p = 0,21

Tabelle 7: Darstellung der präoperativen Einnahme von Statinen, Betablockern, Diuretika und ASS der Studienteilnehmer.

Das Aufnahmelabor der Patienten und das postoperative Labor vom ersten Tag nach der Operation sind in der Tabelle 8 aufgelistet. Es wird deutlich, dass sich die zwei Gruppen prä- und postoperativ in einzelnen Parametern unterschieden. Zum Zeitpunkt vor der Operation war die Fibrinogenkonzentration in der Gruppe mit primärem Endpunkt deutlich höher ($5,4 \pm 3,1 \mu\text{mol/l}$ vs. $4,2 \pm 1,4 \mu\text{mol/l}$; p = 0,03). Postoperativ waren das Hämoglobin (p = 0,01) und die Thrombozyten (p = 0,04) in der Komplikations-Gruppe signifikant niedriger, wohingegen die CK (p = 0,03), das Kreatinin (p = 0,04) und das CRP (p = 0,02) signifikant höher lagen. Im Gegenzug unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der prä- und postoperativen Werte von Leukozyten, INR, aPTT, Bilirubin gesamt, Harnstoff, GFR, ASAT, ALAT, Natrium und Kalium.

Tabelle 8: Laborparameter

	Alle Patienten		Kein primärer Endpunkt		Primärer Endpunkt		p-Wert	
	Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op
N (%)	313 (100,0)		275 (87,9)		38 (12,1)			
Hämoglobin in g/dl (SD)	13,5 (1,7)	11,2 (1,9)	13,6 (1,7)	11,3 (1,9)	13,3 (1,7)	10,5 (1,6)	0,40	0,01
Leukozyten /μl (SD)	7,9 (2,7)	10,3 (3,7)	7,9 (2,8)	10,3 (3,5)	7,4 (2,4)	10,3 (4,9)	0,25	0,99
Thrombozyten /μl (SD)	273,1 (94,4)	205,2 (77,8)	271,1 (93,2)	208,5 (78,0)	287,2 (102,6)	181,5 (72,7)	0,31	0,04
INR (SD)	1,0 (0,1)	1,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,1 (0,1)	0,71	0,71
aPTT in Sek. (SD)	29,8 (3,7)	33,8 (7,3)	29,7 (3,6)	33,4 (6,4)	30,1 (4,4)	36,5 (10,7)	0,60	0,10
Fibrinogen in μmol/l (SD)	4,3 (1,7)	4,8 (3,1)	4,2 (1,4)	4,7 (1,4)	5,4 (3,1)	5,6 (7,4)	0,03	0,49
Bilirubin gesamt in mg/dl (SD)	1,5 (9,3)	0,9 (0,9)	1,5 (10,0)	0,8 (0,6)	1,3 (2,4)	1,4 (1,7)	0,94	0,08
Harnstoff in mg/dl (SD)	15,5 (4,9)	14,7 (12,7)	15,3 (5,0)	14,5 (13,7)	16,0 (3,9)	15,8 (5,2)	0,53	0,60
Kreatinin in mg/dl (SD)	0,9 (0,2)	0,9 (0,3)	0,9 (0,2)	0,9 (0,3)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)	0,20	0,04
GFR in ml/min (SD)	58,9 (4,1)	58,1 (4,8)	58,8 (4,4)	58,1 (4,9)	60 (0)	57,9 (4,7)	0,51	0,81
CK gesamt in U/l (SD)	114,0 (167,9)	531,2 (557,9)	104,1 (77,8)	376,3 (438,9)	158,3 (361,2)	740,5 (640,1)	0,52	0,03
CRP in mg/l (SD)	10,0 (22,2)	64,0 (47,4)	9,5 (22,3)	59,9 (39,4)	13,2 (21,9)	92,4 (79,1)	0,37	0,02
ASAT in U/l (SD)	27,1 (20,0)	142,6 (269,0)	26,8 (20,3)	146,5 (278,7)	29,0 (18,6)	122,4 (216,4)	0,61	0,70
ALAT in U/l (SD)	34,8 (45,6)	99,3 (212,1)	35,8 (48,5)	104,8 (223,4)	28,8 (24,2)	71,7 (142,9)	0,67	0,41
Natrium in mmol/l (SD)	139,8 (3,3)	140,8 (6,9)	139,9 (3,2)	140,9 (7,2)	139,2 (3,4)	140,1 (4,3)	0,18	0,57
Kalium in mmol/l (SD)	4,1 (0,4)	3,9 (0,4)	4,1 (0,4)	3,9 (0,4)	4,2 (0,4)	3,8 (0,4)	0,73	0,49

Tabelle 8: Unterschiede prä- und postoperativer Laborwerte.

In welcher der fünf festgelegten Fachabteilungen die Patienten operiert wurden, ist in Tabelle 9 dargestellt. Der Hauptteil aller Patienten wurde in der Allgemeinchirurgie versorgt, wobei die Anzahl in der Ereignis-Gruppe prozentual höher war als die der Gruppe ohne primären kombinierten Endpunkt. Von 313 Patienten wurden 237 (75,7 %) einer Hochrisiko-Operation (Definition s. Abschnitt 3.4) unterzogen. Dabei waren es in der Komplikations-Gruppe signifikant mehr Patienten als in der Gruppe ohne primären Endpunkt (89,5 % vs. 73,8 %; $p = 0,04$). Die Krankenhausaufenthaltsdauer war mit $23,8 \pm 17,9$ Tagen in der Gruppe, die kardiovaskuläre Komplikationen erlitt, signifikant verlängert ($p < 0,01$) und mehr als doppelt so lang, verglichen mit der Gruppe ohne Ereignis ($11,1 \pm 10,0$ Tage).

Tabelle 9: Art der Operation, OP-Risiko und Krankenhausliegezeit

	Alle Patienten	Kein primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt	p-Wert
N (%)	313 (100,0)	275 (87,9)	38 (12,1)	-
Operierende Fachabteilung				-
Allgemeinchirurgie n (%)	153 (48,9)	128 (46,5)	25 (65,8)	-
Hepatobiliäre Chirurgie n (%)	34 (10,9)	29 (10,5)	5 (13,2)	-
Gynäkologie n (%)	50 (16,0)	45 (16,4)	5 (13,2)	-
Urologie n (%)	77 (24,6)	70 (25,5)	7 (18,4)	-
Hochrisiko-OP n (%)	237 (75,7)	203 (73,8)	34 (89,5)	$p = 0,04$
Krankenhausaufenthaltsdauer (SD)	12,7 (12,0)	11,1 (10,0)	23,8 (17,9)	$p < 0,01$

Tabelle 9: Verteilung der Patienten auf die operierenden Fachabteilungen und auf das operationsgebundene Risiko sowie die Ermittlung der Krankenhausliegedauer.

4.1.3 Kardiales Risikoprofil

Das Risikoprofil der Patienten wird in Tabelle 10 verdeutlicht. Zunächst wurden beide Gruppen mit Hilfe der ASA-Klassifikation (Definition s. Abschnitt 2.2.2.1) eingestuft und verglichen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde der ASA-Score in ASA II (Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung) und ASA III - IV (Patienten mit schwerer Systemerkrankung, die bei ASA = IV eine ständige Lebensbedrohung darstellt) dichotomisiert. Hier wird deutlich, dass die Studiengruppe, die den primären Endpunkt erreichte, bereits präoperativ kränker war, da sie in den Klassen ASA III - IV stärker repräsentiert war als die Gruppe ohne kardiovaskuläre Komplikationen (26 (68,4 %) Patienten vs. 126 (45,8 %) Patienten). Die Risikoevaluation der Patienten mit Hilfe der

ASA-Klassifikation stellte, in Bezug auf das Erreichen des primären Endpunktes, einen signifikanten Parameter dar ($p = 0,01$).

Im Falle des Revised Cardiac Index nach Lee (Definition s. Abschnitt 2.2.2.2) befanden sich die größten Anteile beider Gruppen in der Klasse 2 und nur ein Patient aus der Ereignis-Gruppe wurde in Klasse 4 eingestuft (1 (2,6 %) vs. 7 (2,5 %)). Auch das Scoring-System nach Lee wurde dichotomisiert (RCRI 1 + 2 = maximal 1 Risikofaktor und RCRI 3 + 4 = mindestens 2 Risikofaktoren) und in Bezug zum primären Endpunkt gesetzt, wobei jedoch kein Signifikanzniveau erzielt wurde ($p = 0,63$).

Die physische Belastbarkeit, dargestellt als metabolisches Äquivalent nach Ainsworth (Definition s. Abschnitt 2.2.1), ergab in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (35 (92,1 %) vs. 252 (91,6 %); $p = 0,53$) (Ainsworth et al. 1993).

Tabelle 10: Kardiales Risikoprofil

	Alle Patienten	Kein primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt	p-Wert
N (%)	313 (100,0)	275 (87,9)	38 (12,1)	-
ASA				
II n (%)	161 (51,4)	149 (54,2)	12 (31,6)	$p = 0,01$
III + IV n (%)	152 (48,6)	126 (45,8)	26 (68,4)	
RCRI				
1 + 2 n (%)	264 (84,3)	233 (84,7)	31 (81,6)	$p = 0,63$
3 + 4 n (%)	49 (15,7)	42 (15,3)	7 (18,4)	
MET				
≥ 4 n (%)	287 (91,7)	252 (91,6)	35 (92,1)	$p = 0,53$

Tabelle 10: Gegenüberstellung beider Studiengruppen in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko mittels ASA-Klassifikation, RCRI und MET.

4.2 Experimentelle Daten

Die präoperativen ADMA-Plasmakonzentrationen aller Patienten sind der Tabelle 11 zu entnehmen. Im Durchschnitt \pm Standardabweichung befand sich die ADMA-Konzentration aller Patienten bei $0,63 \pm 0,12$ (95 % CI 0,54-0,69) $\mu\text{mol/l}$. Obgleich die Gruppe mit primärem Endpunkt präoperativ im Durchschnitt mit $0,64 \mu\text{mol/l}$ eine höhere ADMA-Plasmakonzentration aufwies, ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($0,62 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,64 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,95$).

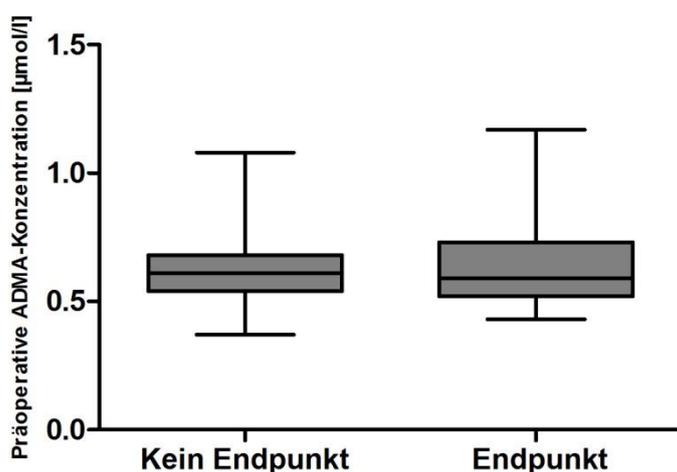
Tabelle 11: Präoperative ADMA-Plasmakonzentration

	Alle Patienten	Kein primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt	p-Wert
N (%)	313 (100,0)	275 (87,9)	38 (12,1)	-
ADMA in $\mu\text{mol/l}$	$0,63 \pm 0,12$	$0,62 \pm 0,12$	$0,64 \pm 0,15$	$p = 0,95$

Tabelle 11: Vergleich der präoperativen ADMA-Plasmakonzentration beider Studiengruppen.

Die Verteilung der präoperativen ADMA-Plasmakonzentrationen in beiden Testgruppen wird in Graphik 1 dargestellt. Diese verdeutlicht, dass die Streuung der ADMA-Plasmakonzentrationen in der Komplikations-Gruppe etwas stärker und die Werte etwas höher lagen als in der Gruppe ohne primären Endpunkt. Der Median war in beiden Gruppen in etwa gleich.

Graphik 1: Präoperative ADMA-Plasmakonzentration beider Studiengruppen in $\mu\text{mol/l}$



Graphik 1: Schematische Darstellung des Verteilungsmusters der präoperativ gemessenen ADMA-Plasmakonzentrationen.

4.3 Kardiovaskuläre Ereignisse und sekundärer Endpunkt

4.3.1 Primärer Endpunkt

Die Verteilung der Ereigniszahlen für den primären Endpunkt, bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Ereignis-Gruppe, ist in Tabelle 12 dargestellt. Der primäre Endpunkt wurde von 12,1 % der Patienten erreicht, wobei drei Patienten mehr als einen der in der Definition enthaltenen Ereignisse erlitten. Die häufigste perioperative Komplikation stellte hierbei die schwere Arrhythmie dar. Anschließend folgten in

absteigender Häufigkeit Embolie, Thrombose, Myokardischämie/akutes Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Tod und Schlaganfall.

Tabelle 12: Primärer kombinierter Endpunkt

	Alle Patienten	Primärer Endpunkt
N (%)	313 (100,0)	38 (12,1)
Tod n (%)	2 (0,6)	2 (5,3)
MI oder AKS n (%)	4 (1,3)	4 (10,5)
Herzinsuffizienz n (%)	2 (0,6)	2 (5,3)
Arrhythmie n (%)	16 (5,1)	16 (42,1)
Thrombose n (%)	6 (1,9)	6 (15,8)
Embolie n (%)	9 (2,9)	9 (23,7)
Schlaganfall n (%)	1 (0,3)	1 (2,6)

Tabelle 12: Verteilung und Auftreten der einzelnen Komplikationen des definierten primären Endpunktes.

4.3.2 Sekundärer Endpunkt

Der häufigste sekundäre Endpunkt in beiden Gruppen stellte die Infektion/SIRS dar. In der Komplikations-Gruppe wurde dieser in der Häufigkeit gefolgt von der Pneumonie, anschließend von der Sepsis/MOV und letztlich dem akuten Nierenversagen und dem ARDS. Die Gruppe mit primärem Endpunkt erreichte signifikant häufiger die sekundären Endpunkte ($p \leq 0,01$). Auch hier traten teilweise mehrere Komplikationen bei demselben Patienten auf, was die höhere kumulative Ereignisrate in beiden Gruppen erklärt.

Tabelle 13: Sekundäre Endpunkte

	Alle Patienten	Kein primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt	p-Wert
N (%)	313 (100,0)	275 (87,9)	38 (12,1)	-
Sekundärer Endpunkt	81 (25,9)	61 (22,2)	20 (52,6)	-
Pneumonie n (%)	28 (8,9)	17 (6,2)	11 (28,9)	p < 0,01
Akutes Nierenversagen n (%)	5 (1,6)	2 (0,7)	3 (7,9)	p = 0,01
Infektion/SIRS n (%)	57 (18,2)	44 (16,0)	13 (34,2)	p = 0,01
Sepsis/MOV n (%)	9 (2,9)	2 (0,7)	7 (18,4)	p < 0,01
ARDS n (%)	4 (1,3)	1 (0,4)	3 (7,9)	p < 0,01

Tabelle 13: Verteilung der sekundären Endpunkte auf das Gesamtkollektiv und beide Gruppen.

4.4 ADMA und das postoperative Outcome

4.4.1 Quotenverhältnis (Odds Ratio)

Die statistische Analyse der Auswirkung der präoperativen ADMA-Plasmakonzentration auf das postoperative Outcome erfolgte in mehreren Schritten. Um die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen (Odds) zu untersuchen, erfolgte die Berechnung des Quotenverhältnisses.

In der Literatur wird die normwertige ADMA-Plasmakonzentration mit 0,4-0,75 µmol/l beschrieben. Anhand dieser Obergrenze von 0,75 µmol/l konnte das Quotenverhältnis (Odds Ratio) der beiden Gruppen in Bezug auf den primären Endpunkt ermittelt werden (s. Tabelle 14). Die anhand dieser Werte errechnete Odds Ratio betrug 1,6. Somit war die Chance, einen primären Endpunkt zu erleiden, bei Patienten mit erhöhten ADMA-Plasmakonzentrationen um das 1,6-fache gesteigert.

Tabelle 14: Kreuztabelle zur Berechnung des Quotenverhältnisses

	ADMA-Plasmakonzentration > 0,75 µmol/l	ADMA-Plasmakonzentration ≤ 0,75 µmol/l
Primärer Endpunkt	6	32
Kein primärer Endpunkt	29	246

Tabelle 14: Vergleich der Patienten mit erhöhtem ADMA als potentiellen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen mit den Patienten ohne Risikofaktor.

4.4.2 Univarianzmodell

Im nächsten Schritt wurde ein Univarianzmodell angefertigt, in welchem die präoperativen ADMA-Plasmakonzentrationen mit dem Eintreten des primär kombinierten Endpunktes in Bezug gesetzt wurden. Hier konnte keine Korrelation festgestellt werden ($p = 0,52$) (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Univarianzmodell

	Regressionskoeffizient B	SD	p-Wert	Exponierter B-Koeffizient
ADMA präoperativ in µmol/l	0,87	1,36	0,52	2,38

Tabelle 15: Univariate Analyse der präoperativen ADMA-Plasmakonzentrationen in Bezug auf das Auftreten des primär kombinierten Endpunktes.

4.4.3 Multivarianzmodelle

Die Erfassung und Beurteilung des postoperativen Outcomes bzw. der kardiovaskulären Komplikationsrate stellt ein multifaktorielles Geschehen dar. Aus diesem Grund wurde hierfür nicht nur das kardiovaskuläre Risikoprofil, dargestellt mit Hilfe der ASA-Klassifikation und der ADMA-Plasmakonzentrationen, in die Auswertung mit einbezogen, sondern auch der präoperative Patientenstatus, repräsentiert durch Alter und BMI, sowie das operationsspezifische Risiko. Somit berücksichtigte das erste Multivarianzmodell das Alter, die ASA-Klassifikation, das Vorliegen einer Hochrisiko-OP und den BMI (s. Tabelle 16). Die präoperativen ADMA-Plasmakonzentrationen erzielten in diesem Modell im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt kein Signifikanzniveau. Die adjustierte Hazard Ratio (HR), um die Eintrittswahrscheinlichkeit des primären Endpunktes bei einer Erhöhung der ADMA-Plasmakonzentration um 1,0 µmol/l vorausszusagen, lag bei 1,75 (95 % CI: 0,11-29,00; $p = 0,70$). Jedoch konnte erneut die Assoziation zwischen der

ASA-Klassifikation und dem postoperativen Outcome der Patienten als signifikant beschrieben werden (HR 2,51, 95 % CI: 1,31-4,82; $p < 0,01$). Die anderen Variablen (Alter, BMI, Hochrisiko-OP) erzielten in diesem Zusammenhang keine signifikanten Werte.

Tabelle 16: Multivariantes Cox-Regressionsmodell 1

Variablen	p-Wert	Hazard Ratio pro 1,0 $\mu\text{mol/l}$ Erhöhung von ADMA im Plasma	95 % Konfidenzintervall der HR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
ADMA in $\mu\text{mol/l}$	$p = 0,70$	1,75	0,11	29,00
ASA-Score	$p < 0,01$	2,51	1,31	4,82
Alter	$p = 0,13$	1,03	1,00	1,07
Hochrisiko-OP	$p = 0,10$	0,43	0,16	1,18
BMI	$p = 0,07$	0,95	0,90	1,00

Tabelle 16: ADMA-Multivarianzmodell, adjustiert auf ASA-Score, Alter, Hochrisiko-OP und BMI.

Der Lee-Index berücksichtigt definierte objektivierbare Parameter, wodurch er sich von der ASA-Klassifikation unterscheidet (s. Abschnitt 2.2.2.2). Folglich wurde im zweiten Multivarianzmodell das Alter, der RCRI nach Lee, die Durchführung einer Hochrisiko-OP und der BMI in der Analyse berücksichtigt (s. Tabelle 17). Die adjustierte Hazard Ratio von ADMA betrug in diesem Modell 2,38 (95 % CI: 0,15-38,62; $p = 0,54$) und stellte somit kein signifikantes Ergebnis dar. Ausschließlich das Alter konnte hier in Bezug auf das postoperative Outcome als signifikanter Parameter identifiziert werden (HR 1,04, 95 % CI: 1,00-1,08; $p = 0,04$). Der RCRI erreichte kein Signifikanzniveau, erzielte jedoch eine leicht erhöhte adjustierte Hazard Ratio von 1,41 (95 % CI: 0,86-2,32; $p = 0,17$).

Tabelle 17: Multivariantes Cox-Regressionsmodell 2

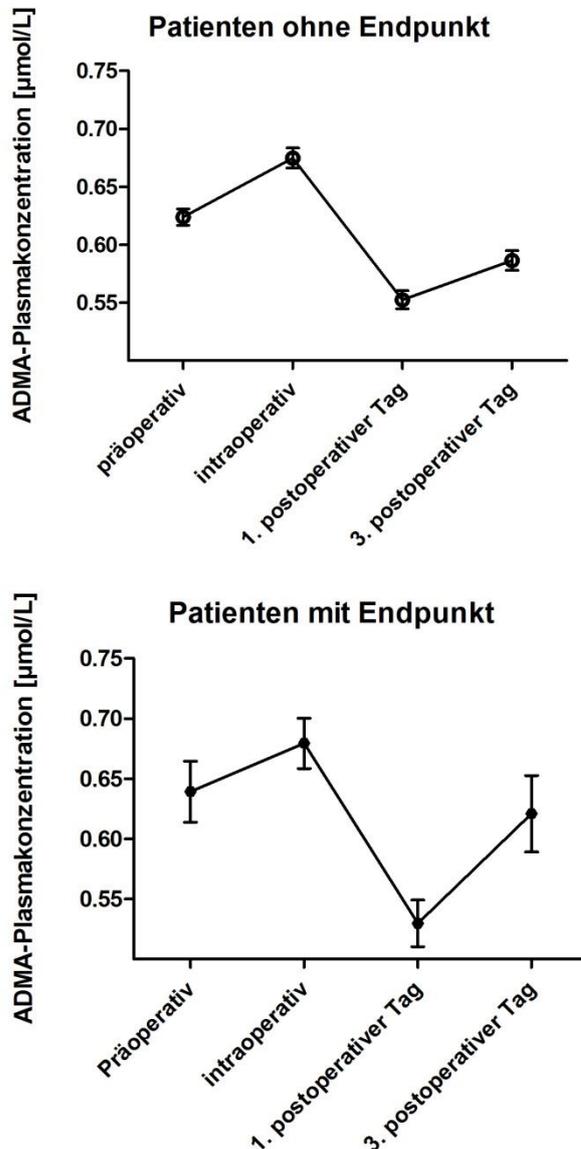
Variablen	p-Wert	Hazard Ratio pro 1,0 $\mu\text{mol/l}$ Erhöhung der ADMA- Plasmakonzentration	95 % Konfidenzintervall der HR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
ADMA in $\mu\text{mol/l}$	$p = 0,54$	2,38	0,15	38,62
RCRI	$p = 0,17$	1,41	0,86	2,32
Alter	$p = 0,04$	1,04	1,00	1,08
Hochrisiko-OP	$p = 0,10$	0,43	0,16	1,17
BMI	$p = 0,11$	0,96	0,90	1,01

Tabelle 17: ADMA-Multivarianzmodell, adjustiert auf RCRI, Alter, Hochrisiko-OP und BMI.

4.4.4 Perioperativer Verlauf der ADMA-Plasmawerte

Innerhalb der Gruppen zeigten sich im Studienverlauf signifikante Änderungen der ADMA-Plasmakonzentrationen, mit einem Peak am Operationstag, einem anschließenden deutlichen Abfall und einem erneuten Wiederanstieg (s. Graphik 2).

Graphik 2: Schwankungen der perioperativen ADMA-Plasmakonzentrationen



Graphik 2: Graphische Darstellung der Kongruenz operativer Erhöhung und postoperativer Senkung der ADMA-Plasmawerte in beiden Studiengruppen.

Patienten, die den primär kombinierten Endpunkt nicht erlitten, zeigten vom präoperativen Einschluss in die Studie bis zur Bestimmung am Operationstag eine signifikante Zunahme der ADMA-Plasmakonzentration ($0,62 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,68 \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$), welcher zum 1. postoperativen Tag signifikant fiel und Werte unterhalb des Baseline Wertes erreichte ($0,68 \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,54 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$), um dann zum

3. postoperativen Tag erneut leicht anzusteigen ($0,54 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,58 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Trend der ADMA-Plasmawerte in der Gruppe ohne Ereignis

	Mittelwert (ADMA)	SD (ADMA)	95 %-Konfidenzintervall Unter-/ Obergrenze		p-Wert (Messung 1 vs. 2, 2 vs. 3, 3 vs. 4)	
ADMA präoperativ in $\mu\text{mol/l}$	0,62	0,12	0,61	0,64	p < 0,01	
ADMA intraoperativ in $\mu\text{mol/l}$	0,68	0,14	0,66	0,69		
ADMA 1. postoperativer Tag in $\mu\text{mol/l}$	0,54	0,12	0,53	0,56	p < 0,01	p < 0,01
ADMA 3. postoperativer Tag in $\mu\text{mol/l}$	0,58	0,13	0,56	0,60		

Tabelle 18: Verlauf der perioperativen ADMA-Plasmawerte und der Vergleich aufeinanderfolgender Messungen.

Der Verlauf der ADMA-Plasmakonzentration der Patienten mit primär kombiniertem Endpunkt verlief annähernd parallel, wobei jedoch der Konzentrationsanstieg von der präoperativen Bestimmung bis zur operativen Entnahme das Signifikanzniveau nicht erreichte ($0,64 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,68 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,47$) (s. Tabelle 19). Zum 1. postoperativen Tag konnte erneut ein signifikanter Abfall der ADMA-Plasmawerte unter das Ausgangsniveau detektiert werden ($0,68 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,53 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) sowie der Wiederanstieg im Verlauf ($0,53 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,62 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$).

Tabelle 19: Trend der ADMA-Plasmawerte in der Gruppe mit Ereignis

	Mittelwert (ADMA)	SD (ADMA)	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert (Messung 1 vs. 2, 2 vs. 3, 3 vs. 4)	
			Unter-/	Obergrenze		
ADMA präoperativ in $\mu\text{mol/l}$	0,64	0,15	0,59	0,69	p = 0,47	
ADMA intraoperativ in $\mu\text{mol/l}$	0,68	0,13	0,64	0,73		
ADMA 1. postoperativer Tag in $\mu\text{mol/l}$	0,53	0,12	0,49	0,57	p < 0,01	
ADMA 3. postoperativer Tag in $\mu\text{mol/l}$	0,62	0,18	0,56	0,68		

Tabelle 19: Verlauf der perioperativen ADMA-Plasmawerte und der Vergleich aufeinanderfolgender Messungen.

Diese Ergebnisse konnten aufgrund der Parallelität der Kurven beider Gruppen in Bezug auf das Gesamtkollektiv reproduziert werden (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Trend der ADMA-Plasmawerte des Gesamtkollektivs

	Mittelwert (ADMA)	SD (ADMA)	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert (Messung 1 vs. 2, 2 vs. 3, 3 vs. 4)	
			Unter-/	Obergrenze		
ADMA präoperativ in $\mu\text{mol/l}$	0,62	0,12	0,61	0,64	p < 0,01	
ADMA intraoperativ in $\mu\text{mol/l}$	0,68	0,13	0,66	0,69		
ADMA 1. postoperativer Tag in $\mu\text{mol/l}$	0,54	0,12	0,52	0,55	p < 0,01	p < 0,01
ADMA 3. postoperativer Tag in $\mu\text{mol/l}$	0,59	0,14	0,57	0,60		

Tabelle 20: Verlauf der perioperativen ADMA-Plasmawerte und der Vergleich aufeinanderfolgender Messungen.

Wie die präoperative ADMA-Plasmakonzentration zeigte auch die ADMA-Plasmakonzentration des Operationstages keine signifikante Korrelation zum primär kombinierten Endpunkt. Außerdem konnten durch den annähernd gleichen Verlauf der ADMA-Plasmakonzentrationen, trotz signifikanter Änderungen innerhalb der Gruppen, keine Signifikanzen zwischen den Gruppen detektiert werden (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Gruppenstatistiken

ADMA-Plasmawerte	Kombinierter Endpunkt	N	Mittelwert (ADMA)	SD (ADMA)	p-Wert
Präoperativ	Nein	275	0,62	0,12	0,95
	Ja	38	0,64	0,15	
Operationstag	Nein	267	0,67	0,14	0,62
	Ja	37	0,68	0,12	
1. postoperativer Tag	Nein	259	0,55	0,13	0,48
	Ja	37	0,54	0,12	
3. postoperativer Tag	Nein	236	0,59	0,13	0,22
	Ja	34	0,63	0,18	

Tabelle 21: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzwert der ADMA-Plasmakonzentrationen der jeweiligen Gruppen im Verlauf.

5 Diskussion

In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der perioperativen ADMA-Plasmakonzentration und dem perioperativen kardiovaskulären Risiko demonstriert werden. Es zeichnete sich jedoch eine Tendenz ab, wobei erhöhte ADMA-Plasmakonzentrationen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedingten, das Signifikanzniveau allerdings verfehlten. Mit diesen Ergebnissen konnten wir die Resultate von Maas und Kollegen, in denen ADMA als individueller kardiovaskulärer Risikomarker beschrieben wurde, nicht reproduzieren (Maas et al. 2007).

5.1 Präoperative Eckdaten

Es wurden insgesamt 313 Patienten in die Studie eingeschlossen und in die Auswertung miteinbezogen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte strikt nach oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 3.2). Für die Analysen wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe wurde von den Patienten, die den primären kombinierten Endpunkt erreichte, gebildet (n = 38 (12,1 %)) und eine weitere von den Patienten, die diesen verfehlten (n = 275 (87,9 %)).

5.1.1 Analyse der demographischen Daten

Präoperativ ergaben sich bei dem Kollektiv keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts (151 (54,9 %) vs. 25 (65,8 %) Männer; p = 0,23), des Nikotinkonsums (82 (29,8 %) vs. 7 (18,4 %) Patienten; p = 0,29), der Vorerkrankungen und der kardiovaskulären Vorbelastung (s. Tabelle 6). All diese Parameter stellen Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis dar (Ambrose und Barua 2004, Barrett-Connor 1997, Krimphove et al. 2009). Durch diese homogene Verteilung bestanden optimale Voraussetzungen für eine ausreichende Vergleichbarkeit der beiden Gruppen im Verlauf der Studie.

Lediglich das Alter ($56,1 \pm 11,3$ Jahre vs. $61,9 \pm 9,6$ Jahre; p < 0,01) lag im Vergleich in der Gruppe mit primärem kombinierten Endpunkt signifikant höher, wohingegen der BMI signifikant niedriger war ($28,9 \pm 9,2$ vs. $26,2 \pm 4,9$; p < 0,01). Es ist nicht auszuschließen, dass das fortgeschrittene Alter der Ereignis-Gruppe, welches ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen beigetragen hat (Jousilahti et al. 1999) (vgl. Tabelle 17 und Abschnitt 5.4).

Es muss angemerkt werden, dass das Signifikanzniveau des BMI widersprüchlich zu sein scheint, da die Ereignisgruppe deutlich schlanker war als die Gruppe ohne Ereignis. Ein erhöhter BMI gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Wilson et al. 2002).

Allerdings waren beide Gruppen trotz des signifikanten Unterschieds zwischen den reinen Werten per definitionem im Durchschnitt übergewichtig, da sie sich in dem von der WHO definierten Intervall (25,0-29,99) der Präadipositas befanden (WHO BMI classification 1995, 2000, 2004). Beide Gruppen hatten somit aufgrund ihres Körpergewichtes ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Diese Beobachtung unterstreicht die multifaktorielle Genese von kardiovaskulären Erkrankungen (Anderson et al. 1991).

5.1.2 Analyse der Vormedikation mit Fokus auf der Betablocker- und Statintherapie

Hinsichtlich der Vormedikation (Statine, Betablocker, Diuretika, ASS, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calciumkanalblocker, Diuretika, Nitrate, Insulin, Hormone und Fibrate) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Prüfgruppen festgestellt werden. Diese Gegebenheit unterstützt die Beobachtung, dass beide Gruppen zu Beginn der Studie ähnlich krank bzw. gesund waren.

In der Ereignis-Gruppe nahmen 4 (10,5 %) Patienten Statine ein, wohingegen es in der anderen Gruppe mit 31 (11,3 %) fast ebenso viele waren ($p = 1,0$). Die Einnahme von Betablockern wurde von 12 (31,6 %) Patienten aus der Ereignis-Gruppe angegeben und von 57 (20,7 %) Patienten aus der Gruppe ohne primären Endpunkt ($p = 0,15$). Jedoch zeichnete sich eine Tendenz ab, wobei Patienten, die kränker waren, vermehrt Statine und/oder Betablocker einnahmen, im Vergleich zu dem gesünderen Kollektiv. Somit erhielten nur 26,9 % der Patienten mit einem niedrigen RCRI von 1 Statine und/oder Betablocker, wohingegen bei einem RCRI von 3 bereits 53,1 % Statine und/oder Betablocker in ihrer Vormedikation angaben. Diese Beobachtung konnte auch mit Hilfe der ASA-Klassifikation getroffen werden: nur 16,1 % der Patienten mit ASA II erhielten Statine und/oder Betablocker, während dies bei einem ASA-Score von \geq III bei 38,2 % der Patienten der Fall war.

Statine und Betablocker gelten als kardioprotektiv und es wird weiterhin empfohlen, die Einnahme in der perioperativen Phase fortzuführen. Dies gilt insbesondere bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten, da diese bei Betablockereinnahme ein vermindertes Risiko für Myokardinfarkt, kardialen Tod und Herzstillstand aufweisen. Im Gegenzug kann die Einnahme von Betablockern bei Patienten mit niedrigem Risiko sogar schädlich sein. Es konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten eine signifikante Hypotension und Bradykardie das Schlaganfallrisiko deutlich steigert und die Gesamtmortalität erhöht ist (vgl. Abschnitt 1.3.1 und Kristensen et al. 2014). Die besagte Medikation wurde bei den Patienten in unserer Studie leitliniengetreu fortgeführt. Da sich die Gruppen bezüglich der Einnahme nicht signifikant unterschieden, kann von keiner

maßgeblichen Auswirkung auf die Ergebnisse ausgegangen werden. Aufgrund der Homogenität der Gruppen scheint die Einnahme von Statinen und/oder Betablockern keinen protektiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko gehabt zu haben. Jedoch muss angemerkt werden, dass retrospektiv keine gezielte Evaluation stattgefunden hat, ob bei Patienten der Ereignisgruppe ohne eine solche Behandlung ggf. diese Therapien indiziert gewesen wären. Zudem kann nicht nachvollzogen werden, bei welchen Patienten durch die Einnahme von Statinen und/oder Betablockern ein kardiovaskuläres Ereignis verhindert worden ist.

5.1.3 Analyse der Laborparameter

Bei der Betrachtung der Laborparameter konnten perioperativ einige Unterschiede zwischen den zwei Prüfgruppen festgestellt werden. Zunächst lag der präoperative Fibrinogen-Wert mit $5,4 \pm 3,1 \mu\text{mol/l}$ in der Ereignis-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe ohne primären kombinierten Endpunkt ($4,2 \pm 1,4 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,03$). Fibrinogen ist ein Glykoprotein, welches in der Leber produziert wird. Es spielt bei der Wundheilung, Inflammation und als Gerinnungsfaktor im Körper eine entscheidende Rolle (Mosesson 2005). Darüber hinaus kann Fibrinogen als ein Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und venöse Thrombosen angesehen werden (Dehghan et al. 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern diese Annahme. Jedoch muss auch darauf hingewiesen werden, dass Sabater-Lleal et al. im Jahr 2013 in einer multiethnischen Metaanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem zirkulierendem Fibrinogen und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen nachweisen konnten (Sabater-Lleal et al. 2013).

Des Weiteren wurden postoperativ in der Ereignis-Gruppe signifikant erniedrigte Hämoglobin- ($11,3 \pm 1,9 \text{ g/dl}$ vs. $10,5 \pm 1,6 \text{ g/dl}$; $p = 0,01$) und Thrombozytenkonzentrationen ($208,5 \pm 78,0 \text{ Thrombozyten}/\mu\text{l}$ vs. $181,5 \pm 72,7 \text{ Thrombozyten}/\mu\text{l}$; $p = 0,04$) im Blutbild gemessen. Als Ursachen dafür wäre ein erhöhter intraoperativer Blutverlust und, insbesondere für den letzteren Wert, ein stärkeres intraoperatives Trauma, bei welchem vermehrt Thrombozyten verbraucht wurden, oder die Ausbildung eines Gerinnsels mit möglichem, nachfolgendem kardiovaskulärem Ereignis, denkbar. Thrombozyten spielen eine entscheidende Rolle bei der Blutgerinnung, indem sie bei der Verletzung eines Blutgefäßes oder bei der Ruptur einer Plaque ein Blutgerinnsel bilden, welches wiederum durch den Verschluss des Gefäßes zu einem kardiovaskulären Ereignis wie einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall führen kann (Gregg und Goldschmidt-Clermont 2003). Inwiefern jedoch die erniedrigten Thrombozyten mit dem vermehrten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der Komplikationsgruppe in Zusammenhang stehen, ist nicht ausreichend belegbar. Zudem kann keine genaue

Aussage über die Bedeutung der gemessenen Hämoglobin- und Thrombozytenkonzentrationen getroffen werden, da der Erhalt von perioperativen Transfusionen während der Studie nicht erfasst worden ist.

In der Ereignis-Gruppe mit primärem Endpunkt zeigten sich signifikant höhere Werte der postoperativen Gesamt-Kreatinkinase (CK) ($376,3 \pm 438,9$ U/l vs. $740,5 \pm 640,1$ U/l; $p = 0,03$). Die Kreatinkinase befindet sich im Zellzytosol aller Muskelzellen und im Gehirn. Sie stellt in der Lohmann-Reaktion durch Phosphorylierung aus ADP den Energielieferanten ATP her, was, insbesondere bei kurzfristigem Energiebedarf, von großer Bedeutung für den Körper ist (Ramírez Ríos et al. 2014). Bei einem akuten Myokardinfarkt oder der Schädigung von Skelettmuskulatur kommt es, zum Teil durch Minderperfusion, zu Untergang von Muskelgewebe und zur Freisetzung von CK in das Blut. Eine Erhöhung deutet somit auf einen stärkeren Gewebeschaden in Form einer traumatischen Operation und/oder durch eine Ischämie hin (Welsh et al. 2002, Cummins et al. 1987). Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der Messung um die Gesamt-CK handelte und nicht um die myokardspezifische CK-MB. Die CK-MB ist aussagekräftiger als die Gesamt-CK bei dem Nachweis eines Myokardinfarktes und wird in der Klinik regelhaft in diesem Zusammenhang bestimmt (Gibler et al. 1992).

Es ließ sich eine signifikant erhöhte Konzentration des postoperativen C-reaktiven Proteins in der Komplikations-Gruppe feststellen ($59,9 \pm 39,4$ mg/l vs. $92,4 \pm 79,1$ mg/l; $p = 0,02$). Der inflammatorische Prozess spielt eine entscheidende Rolle in allen Phasen der Atherosklerose (Hansson und Libby 2006, Ross 1999). Das C-reaktive Protein, welches zur Familie der Pentraxine gehört, ist ein Akute-Phase-Protein, das vorwiegend in der Leber, aber auch in der Niere, Neuronen, Alveolarmakrophagen, Endothelzellen der Aorta und in atherosklerotischen Läsionen gebildet wird (Jabs et al. 2005, Kobayashi et al. 2003, Thompson et al. 1999, Venugopal et al. 2005, Verma et al. 2006, Yasojima et al. 2000). Es handelt sich um einen unspezifischen klinischen Parameter, der bei entzündlichen Prozessen im Körper ansteigt (Du Clos 2000). Es konnte gezeigt werden, dass das CRP einen prädiktiven Marker für Myokardinfarkt, KHK, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Tod darstellt (Ridker 2003). Dieser Effekt konnte sowohl bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Vorerkrankungen beobachtet werden (Haverkate et al. 1997, Mendall 1998). Dies wird unter anderem damit in Zusammenhang gebracht, dass das CRP die Expression und die Freisetzung der eNOS hemmt, was zu einer verminderten NO-Produktion und somit zu einer endothelialen Dysfunktion führt (Jialal et al. 2004). Die Erkenntnisse der letzten Jahre lassen die Behauptung zu, dass das C-reaktive Protein einen kardiovaskulären Risikomarker darstellt (Devaraj et al. 2008). Somit scheint die signifikante Erhöhung von CRP in der

Studiengruppe, die den primären Endpunkt erreichte, eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis widerzugeben.

Letztlich unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich der postoperativen Kreatininkonzentration ($0,9 \pm 0,3$ vs. $1,0 \pm 0,3$; $p = 0,04$). Bei Kreatinin handelt es sich um ein harnpflichtiges Stoffwechselabbauprodukt, das im Muskelgewebe aus Kreatin entsteht und mit dessen Hilfe die Nierenfunktion bestimmt und die glomeruläre Filtrationsrate berechnet werden kann (Heinzel 2013, Wyss 2000). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Serumkreatinin-Wert einen signifikanten Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Gesamtmortalität darstellt (Irie et al. 2006, Ruilope 2001, Wannamethee et al. 1997). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, weswegen in der Ereignisgruppe ein signifikant höherer Serumspiegel erzielt wurde. Jedoch ist die Kreatinin-Serumkonzentration nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch unter anderem vom Alter, Geschlecht und von der Muskelmasse eines Menschen abhängig. Es konnte gezeigt werden, dass Kreatinin als alleiniger Marker nicht zuverlässig die glomeruläre Filtrationsrate als Prädiktor für eine Nierenfunktionsstörung und somit für das kardiovaskuläre Risiko abbildet (Heinzel 2013). Eine Studie von 2011 zeigte, dass eine Erhöhung der Kreatininkonzentration keine ausreichende Aussage über das kardiovaskuläre Risiko zulässt (Clase et al. 2011). Zudem wurde bei allen Patienten der vorliegenden Studie eine Allgemeinanästhesie durchgeführt, zu der auch die Gabe mindestens eines Opioids zählte. Opioide können durch Rhabdomyolyse zu erhöhten Kreatinin-Serumkonzentrationen führen (Blain et al. 1985, Efstratiadis et al. 2007). Somit scheint Kreatinin als alleiniger Parameter zur Vorhersage eines kardiovaskulären Ereignisses nicht geeignet zu sein. Zur Objektivierung wäre es denkbar gewesen, die SDMA-Plasmakonzentration zu bestimmen. SDMA wird ausschließlich über die Niere ausgeschieden und akkumuliert bei Nierenversagen (Bode-Böger et al. 2006, Fleck et al. 2003).

5.1.4 Vergleich von Fachabteilungen, Krankenhausverweildauer und sekundärem Endpunkt

Des Weiteren wurde die Ereignis-Gruppe prozentual häufiger als die Gruppe ohne primären Endpunkt durch die Allgemein Chirurgie versorgt ($n = 25$ (65,8 %) vs. $n = 128$ (46,5 %)). Diese Beobachtungen decken sich mit einem erwarteten erhöhten kardiovaskulären Risiko, welches aufgrund einer großen allgemein chirurgischen Operation am Ösophagus, im Abdomen oder an der Lunge gegeben ist (s. Tabelle 4) (De Hert et al. 2011). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Durchführung von Hochrisiko-Operationen (Definition s. Abschnitt 3.4) signifikant zu einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führen (203 (73,8 %) vs. 34 (89,5 %) Patienten; $p = 0,04$).

Ferner belief sich die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus der Patienten mit Ereignis auf über das Doppelte gegenüber den Patienten ohne Ereignis ($11,1 \pm 10,0$ Tage vs. $23,8 \pm 17,9$ Tage; $p < 0,01$). Dies lässt sich einerseits auf den Umstand an sich zurückführen, dass es sich um die Gruppe mit einer kardiovaskulären Komplikation handelte, welche einen längeren postoperativen Behandlungs- und Erholungszeitraum in Anspruch nahm. Andererseits erhöht sich bei längerer Krankenhausliegedauer und/oder Intensivaufenthalt das Risiko für nosokomiale Infektionen wie Pneumonien, Harnwegsinfekte, SIRS und Sepsis, wodurch sich die Liegezeit bei einigen Patienten erneut verlängerte (Emori und Gaynes 1993, Vincent et al. 1995). Diese aufgeführten Komplikationen sowie die restlichen sekundären Endpunkte akutes Nierenversagen, Multiorganversagen und ARDS wurden von der Ereignis-Gruppe signifikant häufiger erreicht ($p \leq 0,01$). Dies stand möglicherweise auch in Zusammenhang mit der verlängerten Liegedauer, dem Intensivaufenthalt und nun bestehenden kardiovaskulären Vorbelastung. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von akutem Nierenversagen, respiratorischen Erkrankungen und Infektionen bei kardiovaskulär erkrankten Patienten konnte bereits in einer Studie von Chertow et al. 2005 nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den anderen Komplikationen war in dieser Studie das Risiko, ein akutes Nierenversagen zu erleiden, bei kardiovaskulär erkrankten Patienten am höchsten (OR 4,3, 95 % CI: 2,7-6,8) (Chertow et al. 2005). Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutsamkeit einer genauen und effizienten präoperativen Evaluation - nicht nur, um kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden, sondern auch weiterführende, insbesondere nosokomiale, Erkrankungen mit konsekutivem verlängerten Krankenhausaufenthalt zu umgehen und letztlich auch Kosten einzusparen (Geldner et al. 2010).

5.2 Analyse etablierter Risiko-Klassifikationssysteme

Eine präoperative Risikostratifizierung erfolgte anhand des ASA-Scores, des Revised Cardiac Risk Index nach Lee und der Erhebung des Metabolischen Äquivalents.

5.2.1 ASA-Klassifikation und primärer kombinierter Endpunkt

Die ASA-Klassifikation erreichte als alleiniger dieser Parameter in Bezug auf den Eintritt des primären kombinierten Endpunktes das Signifikanzniveau. Es konnte gezeigt werden, dass die Ereignis-Gruppe präoperativ kränker war als die Gruppe ohne primären Endpunkt, da 68,4 % der Patienten in Klasse III oder IV eingestuft worden waren (126 (45,8 %) vs. 26 (68,4 %) Patienten; $p = 0,01$). Demgegenüber befanden sich signifikant weniger Patienten, die den primären kombinierten Endpunkt erreichten, in der ASA-Klasse II (149 (54,2 %) vs. 12 (31,6 %) Patienten; $p = 0,01$). Der ASA-Score ist ein international weit verbreitetes und standardisiertes Klassifikationssystem, das den

Schweregrad der Erkrankung(en) eines Patienten wiedergibt, um das präoperative Risiko eines Patienten besser einschätzen zu können (Cullen et al. 1994). Schon Tiret et al. konnten 1988 zeigen, dass die Rate an postoperativen Komplikationen eng mit der ASA-Klassifikation in Zusammenhang steht (ASA-Klasse I = 0.41/1000, Klasse IV und V = 9.6/1000) (Tiret et al. 1988). Diese Korrelation konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Voney et al. 2007, Wolters et al. 1996) (vgl. Abschnitt 2.2.2.1). Ein Patient, der in der ASA-Klassifikation höher eingestuft wird ($ASA \geq III$), sollte von einem erfahrenen Anästhesisten evaluiert werden, um, falls möglich, eine präoperative Verbesserung der physischen Verfassung einzuleiten. Manche Autoren halten die ASA-Klassifikation jedoch lediglich für die Einschätzung des physischen Status des Patienten, der erst durch die Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie den perioperativen physiologischen Veränderungen, der postoperativen Versorgung und der Expertise sowie den Fähigkeiten des Operateurs und des Anästhesisten und dessen Anästhetikaauswahl, ermöglicht, das perioperative Risiko einzuschätzen (Fitz-Henry 2011). Dennoch ist die ASA-Klassifikation nach wie vor der gängigste klinische Risikoindex in der Anästhesie und in vorliegender Studie konnte seine Bedeutung sowie klinische Relevanz bestätigt werden.

5.2.2 RCRI nach Lee und primärer kombinierter Endpunkt

In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Revised Cardiac Index nach Lee und dem primär kombinierten Endpunkt gezeigt werden ($p = 0,63$) (vgl. Abschnitt 2.2.2.2). Trotz fehlenden Signifikanzniveaus befand sich prozentual eine vermehrte Anzahl von kränkeren Patienten (RCRI 3+4) in der Gruppe mit kombiniertem Endpunkt (42 (15,3 %) vs. 7 (18,4 %)). Eine Fehlerquelle könnte die Erhebung des Indexes an sich dargestellt haben, da hierfür eine Hochrisiko-Operation, ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus und ein Serum-Kreatinin von > 2 mg/dl ermittelt werden mussten (Lee et al. 1999). Allein diese Komplexität, im Vergleich z.B. zu dem simpleren ASA-Score, birgt vermehrte Risiken für falsche Klassifizierungen. Beispielsweise kann eine der beschriebenen Erkrankungen vorgelegen haben, ohne dass sie bisher diagnostiziert oder dokumentiert worden war, oder sie konnte nicht erhoben werden, weil sie von dem Patienten nicht angegeben wurde. Zudem wird bei dem RCRI das operationsbezogene Risiko nur in zwei Kategorien (kein hohes und hohes Risiko) unterteilt. Dies kann für eine sehr grobe und ungenaue Punktevergabe in dieser Kategorie verantwortlich sein (Boersma et al. 2005). Darüber hinaus beschränkt sich der RCRI durch sein Punktesystem vor allem auf vereinzelte kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Die ASA-Klassifikation hingegen scheint durch ihre unspezifischere Einteilung im Vergleich eine breitere Masse an Vorerkrankungen und Risikofaktoren zu erfassen.

5.2.3 MET und primärer kombinierter Endpunkt

Bei der Auswertung des Metabolischen Äquivalentes, welcher die physische Belastbarkeit des Patienten widerspiegelt (vgl. Abschnitt 2.2.1), konnte kein Unterschied zwischen den beiden Prüfgruppen festgestellt werden (252 (91,6 %) vs. 35 (92,1 %) mit einem MET \geq 4; $p = 0,53$). Normalerweise stellt die Registrierung der körperlichen Belastbarkeit eine wichtige Methode dar, um den kardiopulmonalen Status eines Patienten zu beurteilen (Ainsworth et al. 2000). In vorliegender Studie verfügten jedoch 91,7 % der Patienten über ein MET von \geq 4, was auf eine ausreichende körperliche Belastbarkeit schließen lässt. Dies könnte ein Grund dafür sein, weswegen die Anzahl an Komplikationen relativ gering war. Bei einer guten körperlichen Belastbarkeit haben Patienten trotz eines vorliegenden kardialen Risikoprofils inklusive stabiler ischämischer Herzerkrankung eine sehr gute Prognose (Morris et al. 1991). Diese hohe Anzahl an physisch gut belastbaren Patienten könnte sich einerseits aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben haben, welche zu einer Selektion geführt haben könnten. Andererseits ist eine Belastbarkeit von 100 Watt, was einem MET von \geq 4 entspricht, bei Patienten, die eine elektive nicht-kardiologische Operation erhalten, ein nicht schwer zu erreichendes Anforderungsprofil. Zudem stellt die Erhebung dieses Parameters durch die klinische Befragung ein relativ subjektives Maß dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in vorliegender Studie die Bedeutung des ASA-Scores in seiner Vorhersagekraft als perioperativer Risikoparameter erneut belegt werden konnte. Dies ließ sich jedoch nicht für den RCRI nach Lee reproduzieren.

5.3 ADMA als Risikomarker

Der primäre kombinierte Endpunkt wurde von 12,1 % der Patienten erreicht und setzte sich zusammen aus Myokardinfarkt oder akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, schwerer Arrhythmie, Thrombose, Embolie, Schlaganfall und Tod. Es wurde ein kombinierter Endpunkt gewählt, um einerseits dadurch die Summe kardiovaskulärer Ereignisse abzubilden und andererseits, um einen möglichen Zusammenhang mit der Höhe ADMA-Plasmakonzentration deutlicher zu machen.

Am häufigsten wurde perioperativ das Auftreten von schweren Arrhythmien beobachtet ($n = 16$ (42,1 % von allen Patienten mit primärem Endpunkt)). Diese Korrelation wurde bereits von Maas et al. 2007 festgestellt. Bei der Evaluation von insgesamt 402 Patienten ereigneten sich 60 % aller Arrhythmien bei den Patienten im hohen ADMA-Tertil. In einer weiteren Studie wurde bei 64 Patienten die Auswirkung einer hohen ADMA-Plasmakonzentration auf das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach einer gelungenen Kardioversion untersucht. In einer Multivarianzanalyse konnte ADMA als einziger

unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern innerhalb eines Monats nach Kardioversion identifiziert werden (OR = 4,19, 95 % CI: 1,12-15,77; $p = 0,034$). Dies unterstützt die Hypothese, dass ADMA Einfluss auf das atriale Remodeling nimmt und somit in Zusammenhang mit Arrhythmien stehen kann (Xia et al. 2008). In vorliegender Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen hohen ADMA-Plasmakonzentrationen und dem Auftreten von Arrhythmien hergestellt werden.

Am zweithäufigsten erlitten die Patienten mit primärem kombinierten Endpunkt eine Embolie ($n = 9$ (23,7 % von allen Patienten mit primärem Endpunkt)). Darauf folgen in absteigender Häufigkeit das Auftreten von Thrombose ($n = 6$ (15,8 %)), Myokardinfarkt oder akutem Koronarsyndrom ($n = 4$ (10,5 %)), Herzinsuffizienz ($n = 2$ (5,3 %)), Tod ($n = 2$ (5,3 %)) und Schlaganfall ($n = 1$ (2,6 %)).

In vorliegender Studie konnte ADMA nicht ausreichend als perioperativer kardiovaskulärer Risikomarker identifiziert werden. Es konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass erhöhte ADMA-Plasmawerte eine prädiktive Aussagekraft für die Gesamtmortalität und zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren haben kann (Maas et al. 2007, Schnabel et al. 2005, Zoccali et al. 2002). In der Framingham Offspring Studie, die 3320 Patienten einschloss, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen ADMA und der Gesamtmortalität gezeigt werden, wobei jedoch eine Korrelation zwischen ADMA und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen nach fast 11 Jahren nicht nachgewiesen werden konnte (Böger et al. 2009a, Kannel et al. 1979).

Normwertige ADMA-Plasmakonzentrationen werden in der Literatur mit 0,4-0,75 $\mu\text{mol/l}$ beschrieben. Die durchschnittliche präoperative ADMA-Plasmakonzentration wurde in der Ereignis-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne primären kombinierten Endpunkt etwas höher gemessen ($0,62 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,64 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,95$) und die Werte zeigten eine breitere Streuung (s. Graphik 1). Die Unterschiede zur Gruppe ohne primären Endpunkt waren jedoch nicht signifikant und beide Gruppen wiesen im Durchschnitt normwertige ADMA-Plasmakonzentrationen auf.

Im Univarianzmodell, in welchem die präoperativen ADMA-Plasmakonzentrationen mit dem Eintreten des primär kombinierten Endpunktes in Bezug gesetzt wurden, konnte keine Korrelation festgestellt werden ($p = 0,52$). Somit konnte an frühere Studien wie die AtheroGene-Studie, die MONICA-Studie, die Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study und die Population Study of Women in Gothenburg, in welchen ADMA als individueller Risikomarker identifiziert wurde, nicht angeknüpft werden (Leong et al. 2008, Meinitzer et al. 2007, Schnabel et al. 2005, WHO 1988).

Andere Studien konnten die Bedeutung von ADMA als perioperativen Risikomarker wiederum nicht untermauern. In einer Studie im Jahre 2003 mit 221 chronisch nierenenerkrankten Patienten konnte trotz signifikant erhöhter ADMA-Wert kein Zusammenhang zwischen ADMA und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden (Fleck et al. 2003). In der KAROLA follow-up-Studie wurden 1148 Patienten mit koronarer Herzerkrankung über einen Zeitraum von 8,1 Jahren begleitet. Es wurde registriert, inwiefern sekundäre kardiovaskuläre Ereignisse, definiert durch einen nicht tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder eine kardiovaskuläre Erkrankung als Haupttodesursache, mit ADMA in Zusammenhang stehen. Im Falle von ADMA konnte keine Relation nachgewiesen werden, wohingegen SDMA einen potentiellen Risikomarker für die Gesamtmortalität darstellte (Siegerink et al. 2013). Ähnliche Beobachtungen konnten auch in einer großen prospektiven Studie mit 3952 Teilnehmern aus Mecklenburg-Vorpommern über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10,1 Jahren gemacht werden. Hier stellte sich SDMA, und nicht ADMA, als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskulär bedingte Mortalität heraus (Schwedhelm et al. 2014).

Auch der Verlauf der ADMA-Plasmakonzentrationen verhielt sich in beiden Gruppen parallel, mit einem Peak am Operationstag, einem anschließenden Abfall und einem erneuten Anstieg am 3. postoperativen Tag. Der Anstieg der ADMA-Plasmakonzentration vom Zeitpunkt vor der Operation bis zur ersten Bestimmung am Operationstag erreichte bei der Gruppe ohne primären kombinierten Endpunkt Signifikanzniveau ($0,62 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,68 \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$), wobei bei der Gruppe mit primärem Ereignis kein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte ($0,64 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,68 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,47$). Der Konzentrationsabfall zum 1. postoperativen Tag war jedoch in der Ereignis-Gruppe ($0,68 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,53 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) sowie in der Gruppe ohne primären kombinierten Endpunkt signifikant ($0,68 \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,54 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$). Auch der erneute Anstieg am 3. postoperativen Tag erreichte in der Ereignis-Gruppe ($0,53 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,62 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) sowie in der nicht-Ereignis-Gruppe ($0,54 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,58 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) das Signifikanzniveau (vgl. Tabellen 18 und 19). Aufgrund der Parallelität der ADMA-Plasmakonzentrationen in beiden Gruppen ließ sich diese Beobachtung, bezogen auf das Gesamtkollektiv, signifikant reproduzieren. Somit scheint diese beobachtete Dynamik unabhängig vom primären kombinierten Endpunkt zu sein.

Dieser Verlauf gründet sich wahrscheinlich teilweise auf den operationsbezogenen oxidativen Stress, welcher zu einer Erhöhung der ADMA-Plasmakonzentration geführt hat. Die Bildung von Superoxidanionen führt zu einer verminderten katalytischen Aktivität der DDAH und somit zu einem verringerten Abbau von ADMA. ADMA kann dadurch ein

indirekter Indikator für eine oxidative Belastungssituation sein, da es eine längere Halbwertszeit als die Superoxidanionen besitzt und im peripheren Blut gemessen werden kann (Schnabel und Blankenberg 2007). Da beide Gruppen durch einen operativen Eingriff einer Stresssituation ausgesetzt waren, zeigen die beiden Kurven eine vergleichbare Tendenz. Der anschließende rasche Abfall der ADMA-Konzentration scheint durch eine überschießende Wiederaufnahme der DDAH-Aktivität bedingt zu sein und der erneute Wiederanstieg durch eine Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichtes. Der biphasische Verlauf der ADMA-Plasmakonzentration, repräsentiert durch den postoperativen Anstieg und den anschließenden Abfall, zeigte sich bereits in einer anderen Studie bei Patienten nach Nierentransplantation (Claes et al. 2014). Um diese Hypothese zu untermauern, ist jedoch die Durchführung noch weiterer Studien erforderlich.

Eine weitere Möglichkeit, den Verlauf der ADMA-Plasmakonzentration zu verstehen, ergibt sich durch die perioperative Veränderung der Stoffwechsellage. Nach einem Trauma, oder wie hier einer Operation, befindet sich der Körper im Stress und reagiert mit einer katabolen Stoffwechselsituation (Desborough 2000). Dies kann zudem durch die präoperative Nüchternheit gefördert werden (Breuer et al. 2009). Dabei kommt es unter anderem zu proteolytischen Vorgängen und dadurch zu einem vermehrten Anfall von ADMA. Anschließend erfolgt eine Art Aufholeffekt, bei dem es zu einem Wiederaufbau des Körpers und seiner Ressourcen, dem anabolen Stoffwechsel, kommt. Der Proteinumsatz wird gesteigert und es wird weniger ADMA synthetisiert. Letztlich stabilisiert sich die Stoffwechsellage und die ADMA-Plasmakonzentration erreicht annähernd präoperative Werte. Diese Theorie ist eine mögliche und plausible Erklärung für den Verlauf der ADMA-Plasmawerte, jedoch wurden keine Stressmarker, wie zum Beispiel die Cortisolkonzentration, bestimmt, wodurch sich ihre Richtigkeit nicht gänzlich belegen lässt.

Beim direkten Vergleich des Verlaufes der ADMA-Plasmakonzentrationen an den jeweiligen Prüftagen der beiden Gruppen konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden (s. Tabelle 21). Die Gruppen unterschieden sich weder am Operationstag ($p = 0,62$) noch am 1. postoperativen Tag ($p = 0,48$) oder am 3. postoperativen Tag ($p = 0,22$).

In der ersten multivariaten Cox-Regressionsanalyse, in welcher außer der ADMA-Plasmakonzentration die ASA-Klassifikation sowie das Alter, das OP-Risiko und der BMI berücksichtigt wurden, konnte kein Signifikanzniveau von ADMA in Bezug auf den primären Endpunkt erzielt werden ($p = 0,70$). Allerdings zeigte sich eine adjustierte Hazard Ratio, die die Eintrittswahrscheinlichkeit des primären Endpunktes bei einer Erhöhung der ADMA-Plasmakonzentration um $1,0 \mu\text{mol/l}$ widerspiegelt, von 1,75 (95 %

CI: 0,11-29,00) (s. Tabelle 16). Lediglich die ASA-Klassifikation erreichte in diesem Modell Signifikanzniveau, wodurch erneut die Bedeutsamkeit dieser klinischen präoperativen Einstufung von Patienten erhärtet wurde (HR 2,51, 95 % CI: 1,31-4,82; $p < 0,01$).

Es folgte eine weitere multivariante Cox-Regressionsanalyse mit denselben Variablen, bei der lediglich die ASA-Klassifikation durch den Lee Index ersetzt wurde. Hier erreichte der RCRI nach Lee kein Signifikanzniveau, wobei eine leicht erhöhte adjustierte Hazard Ratio festgestellt werden konnte (HR 1,41, 95 % CI: 0,86-2,32; $p = 0,17$). Somit konnte in dieser Studie die klinische Bedeutsamkeit des Risikoindex nach Lee, in Bezug auf die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse, nicht nachvollzogen werden. Es zeigte sich weiterhin kein signifikanter Zusammenhang zwischen ADMA und dem primären kombinierten Endpunkt ($p = 0,54$). Die adjustierte Hazard Ratio zeigte jedoch erneut mit 2,38 einen erhöhten Wert (95 % CI: 0,15-38,62) (s. Tabelle 17). Dies lässt darauf schließen, dass in beiden Modellen bei einer Erhöhung der ADMA-Plasmakonzentration um $1,0 \mu\text{mol/l}$ die Wahrscheinlichkeit, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden gesteigert war, auch wenn das Signifikanzniveau verfehlt wurde. Des Weiteren erreichte in diesem zweiten Modell als alleiniger Parameter das Alter, in Bezug auf das postoperative Outcome, ein signifikantes Ergebnis (HR 1,04, 95 % CI: 1,00-1,08; $p = 0,04$). Dieses Ergebnis unterstützt die Beobachtung, dass es sich bei dem Alter eines Patienten um einen nicht unerheblichen Risikofaktor in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse handelt (De Hert et al. 2011, Jousilahti et al. 1999).

Letztlich konnte eine Odds Ratio von 1,6 nachgewiesen werden (s. Tabelle 14). Dies lässt die Annahme zu, dass die Chance, in vorliegender Studie bei einer erhöhten ADMA-Plasmakonzentration den primären Endpunkt zu erleiden, um das 1,6-fache gesteigert war. Die Odds Ratio stellt keine immense Größe dar, zeigt jedoch die Tendenz, dass es sich bei ADMA, wie bereits in früheren Studien bewiesen, um einen kardialen Risikomarker handelt. Ein Review von 2009, in welchem mehrere verschiedene prospektive Studien über ADMA evaluiert wurden, zeigte sich weiterhin ein unumstößlicher Zusammenhang von ADMA und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Böger et al. 2009). Diese Ergebnisse erhärten die Hypothese, dass es sich bei ADMA um einen unabhängigen Risikomarker handelt.

5.4 Limitationen der Studie

Zunächst könnte die Wahl eines primären kombinierten Endpunktes, anstatt eines singulären Endpunktes wie den Todesfall, eine Limitation darstellen. Diese Vorgehensweise beruht auf der Grundlage verschiedener früherer Studien (Gilbert et al. 2000, Lee et al. 1999, Lu et al. 2003, Röhrig et al. 2004), da ein singulärer Endpunkt wie

der Tod in diesem Zusammenhang ein nicht realisierbar großes Patientenkollektiv erforderlich gemacht hätte. Betrachtet man zuvor publizierte Studien, die sich mit der gleichen Thematik auseinandersetzen, könnte es sein, dass der Probenumfang der Studie zu gering gewählt war (Maas et al. 2007).

Zwei weitere Einschränkungen der Studie kommen durch die Art und Weise der Erhebung der Ereignisse zustande. Zunächst erfolgte die postoperative Beobachtung ungünstiger Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes klinisch. Aus diesem Grund wurde hauptsächlich über klinische Ereignisse berichtet, wohingegen klinisch stille Arrhythmien, Gefäßokklusionen oder myokardiale Ischämien unentdeckt geblieben sein könnten. Dies regelmäßig mittels Langzeit-EKG, serieller Labortests, Ultraschall oder Röntgen-Thorax unselektiert bei allen Patienten zu überwachen, wäre obsolet und finanziell nicht tragbar gewesen. Außerdem könnte es sein, dass bei einem Teil der Patienten die Dokumentation des Aufenthaltes unvollständig war und somit aufgetretene Ereignisse nicht mehr nachzuvollziehen waren. Weiterhin erfolgte das 30-Tage Follow-up über ein Telefonat mit dem Patienten. Diese subjektive Einschätzung am Telefon, vor allem, wenn sie durch den Patienten selbst erfolgte, kann ungenau, falsch oder Ereignisse können vergessen worden sein.

Es wurde ein geringer, jedoch nicht zu vernachlässigender Teil von männlichen Patienten, die eine radikale retropubische Prostatektomie erhielten, eingeschlossen. Diese Patienten erhielten standardisiert nach der Operation von ihren behandelnden Urologen Phosphodiesterase-5-Hemmer, welche zu einer Vasodilatation führen können und somit das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. Die Aufnahme dieser Patienten in die Studie wurde nach Einholung dieser Information gestoppt, die eingeschlossenen Patienten wurden jedoch der statistischen Analyse zugeführt.

Manche Patienten erhielten bereits schon länger vor der geplanten Operation einen Betablocker oder ein Statin oder beides gemeinsam. Wie bereits in der Einleitung erörtert, kann dieser Umstand auch einen Einfluss auf das perioperative kardiovaskuläre Risiko genommen haben, woraufhin der Zusammenhang zwischen der ADMA-Plasmakonzentration und dem Komplikationsrisiko nicht mehr deutlich nachzuvollziehen gewesen sein könnte.

Eine weitere Möglichkeit, weswegen die Ergebnisse der Studie nicht aussagekräftig genug waren, stellt der präoperative Gesundheitszustand dar. Obgleich der ASA-Score das Signifikanzniveau erreichte, war die Hälfte aller Patienten der ASA-Klasse II zugeteilt. Dies gilt auch für den RCRI, da sich nur 15,7 % aller Patienten in Gruppe 3 oder 4 befanden. Zudem verfügten 91,7 % aller Patienten ein MET von über 4. Bei Patienten mit einem geringen kardiovaskulären Risiko ist die Aussagekraft von ADMA als

kardiovaskulärer Risikomarker eingeschränkt zu beurteilen. Bei genannten Gegebenheiten erfordert es eine große Anzahl an Patienten und deutlich längere Beobachtungszeiträume, als es in der vorliegenden Studie der Fall war, um eine hinreichende Feststellung treffen zu können (Böger 2006). Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Göteborg-Studie, welche sich über einen Zeitraum von 24 Jahren erstreckte, erhärtet. In dieser Studie wichen die Kurven von Patientinnen mit niedrigen und oder mit hohen ADMA-Plasmawerten in der Kaplan-Meier-Analyse erst nach 13 Jahren auseinander (Leong et al. 2008). Die Schlussfolgerung liegt demnach nahe, dass ein Follow-up von 30 Tagen nicht ausreichend gewesen sein könnte.

In der Studie waren ein Drittel der Teilnehmer Raucher. Es wird angenommen, dass die Messung von ADMA bei Rauchern keine angemessene Aussage über dessen Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko zulässt, da durch den Nikotinkonsum ADMA vermehrt über die DDAH abgebaut wird (s. Abschnitt 2.5.2) (Böger et al. 2009). Jedoch ist die Datenlage bezüglich eines Zusammenhanges zwischen Nikotinabusus und ADMA noch inhomogen, so dass hier keine definitive Aussage getroffen werden kann. Ein Einfluss kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen ADMA und dem Eintritt kardiovaskulärer Ereignisse in manchen Studien gezielt an Nichtrauchern bewiesen (Böger et al. 2009a, Maas et al. 2007a). Für zukünftige Studien sollte auf diese Randomisierung geachtet werden und der Zusammenhang zwischen Rauchen und ADMA noch weiter erforscht werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung des endogenen NO-Synthase-Inhibitors ADMA und des perioperativen Risikos bei elektiven abdominalen und thorakalen Eingriffen zu untersuchen. Obgleich sich ein Zusammenhang zwischen hohen ADMA-Plasmakonzentrationen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zeigen ließ, konnten in dieser Studie keine signifikanten Werte erzielt werden.

Es handelte sich um eine klinisch prospektive randomisierte Studie. Insgesamt wurden 313 Patienten nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen: eine Gruppe, die den primären kombinierten Endpunkt erreichte, und eine zweite Gruppe ohne diese vordefinierten Ereignisse. Die Bestimmung der ADMA-Plasmawerte wurde präoperativ, am Operationstag, am ersten und dritten postoperativen Tag durchgeführt. Alle Patienten wurden bis zum 30. Tag nach ihrer Operation weiter beobachtet und die in diesem Zeitrahmen auftretenden Komplikationen, insbesondere der primäre kombinierte Endpunkt (Todesfall, Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Arrhythmie, Schlaganfall, symptomatische Thrombose oder Embolie), dokumentiert. Der primäre kombinierte Endpunkt trat bei insgesamt 38 Patienten (12,1 % des Gesamtkollektivs) auf. Die präoperative ADMA-Plasmakonzentration unterschied sich in beiden Gruppen leicht, jedoch nicht signifikant ($0,62 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,64 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,95$). In den uni- und den multivariaten Cox-Regressionsmodellen konnte ADMA nicht als unabhängiger Risikomarker für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der perioperativen Phase identifiziert werden. Allerdings konnten in den Cox-Regressionsmodellen Hazard Ratios von 1,75 und 2,38 erzielt werden. Zudem konnte durch die Odds Ratio gezeigt werden, dass die Chance, den primären kombinierten Endpunkt zu erreichen, bei erhöhten ADMA-Werten um das 1,6-fache gesteigert war. Der perioperative Verlauf der ADMA-Plasmawerte ließ außerdem die Annahme zu, dass es sich bei ADMA um einen indirekten Indikator für oxidative Belastungssituationen des menschlichen Körpers handelt, obwohl der Einfluss der Stoffwechsellage auf diesen Trend nicht quantifizierbar ist.

Obgleich die Studienergebnisse das Signifikanzniveau verfehlt haben, zeigt sich ein Trend, welcher nicht ausschließen lässt, dass es sich bei ADMA um einen kardiovaskulären Risikomarker handelt, wie es in vielen bedeutenden Studien beschrieben wird. Zukünftige Studien sollten demnach ein größeres Patientenkollektiv beinhalten und der postoperative Beobachtungszeitraum sollte in seiner Dauer verlängert werden. Des Weiteren bleibt abzuwarten, inwiefern sich in Zukunft die Evaluation des symmetrischen Dimethylarginin (SDMA) als kardiovaskulärer Risikomarker entwickelt.

7 Conclusion

The aim of this study was to evaluate the importance of the endogenous NO-synthase-inhibitor ADMA and the perioperative risk concerning abdominal and thoracic surgeries. Although a correlation between a high concentration of ADMA and an increased cardiovascular risk could be observed, no statistical significance could be determined.

Within this clinical prospective and randomized study, 313 patients were included by predefined in- and exclusion criteria. The patients were divided into two groups: one group reached the combined primary endpoint, the other group did not. The ADMA plasma concentration was determined preoperatively, on the day of the surgery as well as on the first and the third postoperative day. All patients were observed until the 30th day after the surgery. All complications, occurring within this time frame, were documented. Particular attention was paid to the combined primary endpoint (death, myocardial infarction or acute coronary syndrome, decompensated cardiac insufficiency, severe arrhythmia, stroke as well as symptomatic thrombosis or embolism). The combined primary endpoint occurred with 38 patients (12,1 % of the overall collective). The preoperative ADMA plasma concentration was slightly different in both groups, however not statistically significant ($0,62 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,64 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,95$). Within the uni- and multivariate Cox regression analysis, ADMA could not be identified as an independent risk marker for unwanted cardiovascular incidents during the perioperative phase. However, hazard ratios of 1,75 and 2,38 were determined in the Cox regression analysis. Furthermore, the odds ratio showed that the chance of reaching the combined primary endpoint with a higher ADMA plasma concentration was increased by the factor 1,6. The perioperative development of the ADMA plasma concentrations allows the assumption, that ADMA is an indirect indicator for oxidative stressful situations of the human body, even though the influence of the metabolic state on this trend is not quantifiable.

A statistical significance could not be proved through this study. However, a trend became apparent, which cannot exclude the fact that ADMA is a cardiovascular risk marker, as already described in many significant studies. Therefore, future studies should contain a larger patient collective as well as a longer postoperative observation period. Moreover, it remains to be seen, how the evaluation of the SDMA as a cardiovascular risk marker will develop in the future.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
ADP	Adenosindisphosphat
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AKS	akutes Koronarsyndrom
ALT/ALAT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AST/ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BMI	Body Mass Index
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
Ca ²⁺	Kalziumionen
CBA	Carbonsäure
cCT	kraniale Computertomographie
cGMP	zyklisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CK-MB	muscle-brain type creatine kinase/ Creatinkinase vom Myokard-Typ
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DDAH	Dimethylarginin Dimethylaminohydrolase
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
EuSOS	European Surgical Outcomes Study
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
HCL	Salzsäure
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie
LDL	Low Density Lipoprotein
L-NMMA	NG-Monomethyl-L-Arginin
LURIC	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health
MET	Metabolic Equivalent Threshold
MI	Myokardinfarkt
min	Minute(n)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MONICA	MONItoring CARDiovascular disease
MOV	Multiorganversagen
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure

MRT	Magnetresonanztomographie
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Oxidase
ng	Nanogramm
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
O_2^-	Superoxidanionen, Sauerstoffradikale
$ONOO^-$	Peroxynitrit
OP	Operation
OPA	o-Phthaldialdehyd
OR	Odds Ratio
$PaCO_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
PCT	Procalcitonin
PDE	Phosphodiesterase
PEEP	positive endexpiratory pressure
pH	potentia Hydrogenii
POISE	Peri-Operative ISchemic Evaluation
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PRMT	Protein-N-Arginin-Methyltransferase
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
rpm	revolutions per minute
s.	siehe
s.o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
SDMA	symmetrisches Dimethylarginin
sGC	soluble Guanylyl Cyclase

SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STEMI	ST-segment Elevation Myocardial Infarction
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vgl.	vergleiche
v.s.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
°C	Grad Celsius

9 Literaturverzeichnis

Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS Jr. (1993) Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 25(1):71-80

Ainsworth BE, Huskell WL, Witt MC (2000) Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities *Med Sci Sports Exerc.* (9 Suppl) 32:498-504

Alberta Bone & Joint Health Institute (2006) On the utility of ASA scores to predict postoperative arthroplasty complications. Evidence Review Version 1: June 20

Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 43(10):1731-7

Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB (1991) Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 121(1 Pt 2):293-8

Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P (1995) Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 75:71B–74B

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 NG-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, placebocontrolled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 32:1-11

Barrett-Connor E (1997) Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation.* 95(1):252-64.

Beltran B, Mathur A, Duchon MR, Erusalmimsky JD, Moncada S (2000) The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97:14602 ± 14607

Biccard BM (2005) Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 60:588–593

Blain PG, Lane RJ, Bateman DN, Rawlins MD (1985) Opiate-induced rhabdomyolysis. *Hum Toxicol.* 4(1):71-4

Bode-Böger SM (1999) Von der Idee zur Therapie: die kardiovaskulären Effekte von L-Arginin. *Med Welt*; 50: 91-96

Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, Reinecke H (2006) Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 17:1128–1134

Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D (2005) Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 118(10):1134-41

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, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC (1997) Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 95:2068-2074

Böger RH, Bode-Böger SM, Kienke S, Stan AC, Nafe R, Frölich JC (1998) Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 136: 67-77

Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP (1998a) 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 Sadenosylmethionin- dependent methyltransferase. *Circ Res* 87:99-105

Böger RH, Zoccali C (2003) ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atheroscler Suppl* 4(4):23-8

Böger RH (2006) Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 38(2):126-36

Böger GI, Rudolph TK, Maas R, Schwedhelm E, Dumbadze E, Bierend A, Benndorf RA, Böger RH (2007) Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin – effect of combination with oral L-arginine. *J. Am. Coll. Cardiol* 49: 2274-2282

Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E (2009) Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality--an update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 60(6):481-7

Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, Schulze F, Xanthakis V, Benndorf RA, Vasan RS (2009a) Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and incidence of cardiovascular disease and mortality in the community. *Circulation* 119: 1592–600

Breuer JP, von Heymann C , Spies C (2009) Perioperative Nutrition – Metabolic Conditioning. *Aktuel Ernährungsmed* 34(3): 107-113

Castelli WP (1984) Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 76(suppl 2A):4 –12

Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE (1994) Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 24:1468-1474

Charlson M, Peterson J, Szatrowski TP, MacKenzie R, Gold J (1994) Long-term prognosis after peri-operative cardiac complications. *J Clin Epidemiol* 47(12):1389-400

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 16(11):3365-70

Chijiwa K, Yamaguchi K, Yamashita H, Ogawa Y, Yoshida J, Tanaka M (1996) ASA physical status and age are not factors predicting morbidity, mortality, and survival after pancreatoduodenectomy. *Am. Surg.* 62:701-705

Claes KJ, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, Sprangers B, Vanrenterghem Y, Lerut E, de Loo H, Evenepoel P (2014) Time course of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine levels after successful renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant pii: gfu219*

Clase CM, Gao P, Tobe SW, McQueen MJ, Grosshennig A, Teo KK, Yusuf S, Mann JF (2011) ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Ann Intern Med.*; 154(5):310-8. doi: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00005

Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Förstermann U(1997) Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide* 1(1):65-73

Cohen MC, Aretz TH (1999). Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 8:133–139

Cooke JP, Rossitch E, Jr., Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ (1991) Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 88: 1663-71

Cooke JP, Tsao PS (1994) Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 14:653– 655

Cullen DJ, Apolone G, Greenfield S, Guadagnoli E, Cleary P (1994) ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures. *Ann. Surg.* 220:3-9

Cummins P, Young A, Auckland ML, Michie CA, Stone PC, Shepstone BJ (1987) Comparison of serum cardiac specific troponin-I with creatine kinase, creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma? *Eur J Clin Invest.* 17(4):317-24

Davis JS, Darcy CJ, Yeo TW, Jones C, McNeil YR, Stephens DP, Celermajer DS, Anstey NM (2011) Asymmetric dimethylarginine, endothelial nitric oxide bioavailability and mortality in sepsis. *PLoS One* 6(2):e17260

Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA (1996) Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 57:37–44

Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY, Tsao PS, Kimoto M, Vallance P, Patterson AJ, Cooke JP (2003) Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 108(24):3042-7

De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, Solca M, Staender S, Wappler F, Smith A (2011) Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 28(10):684-722

Dehghan A, Yang Q, Peters A, Basu S, Bis JC, Rudnicka AR, Kavousi M, Chen MH, Baumert J, Lowe GD, McKnight B, Tang W, de Maat M, Larson MG, Eyhermendy S, McArdle WL, Lumley T, Pankow JS, Hofman A, Massaro JM, Rivadeneira F, Kolz M, Taylor KD, van Duijn CM, Kathiresan S, Illig T, Aulchenko YS, Volcik KA, Johnson AD, Uitterlinden AG, Tofler GH, Gieger C; Wellcome Trust Case Control Consortium, Psaty BM, Couper DJ, Boerwinkle E, Koenig W, O'Donnell CJ, Witteman JC, Strachan DP, Smith NL, Folsom AR (2009) Association of novel genetic Loci with circulating fibrinogen levels: a genome-wide association study in 6 population-based cohorts. *Circ Cardiovasc Genet.* 2(2):125-33

Desborough JP (2000) The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 85: 109–17

Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I (2008) Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(7):1368-74

Devaraj S, Singh U, Jialal I (2009) The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* 55(2):229-38

Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:1839–47

Dobutović B, Smiljanić K, Soskić S, Düngen H-D, Isenović ER (2011) Nitric Oxide and its Role in Cardiovascular Diseases. *The Open Nitric Oxide Journal* 3:65-71

Drexler H (1997) Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 39:287–324

Du Clos TW (2000) Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 32(4):274-8

Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B (2004) Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 39: 967-75

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association (2002) ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 39(3):542-53

Efstratiadis G, Voulgaridou A, Nikiforou D, Kyventidis A, Kourkouni E, Vergoulas G (2007) Rhabdomyolysis updated. *Hippokratia.* 11(3):129-37.

Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A (1993) Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 91:29 –37

Ege E, Dereli Y, Kurban S, Sarigül A (2010) Atorvastatin pretreatment diminishes the levels of myocardial ischemia markers early after CABG operation: an observational study. *J Cardiothorac Surg* 5:60

Emori TG, Gaynes RP (1993) An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 6(4):428-42

Engelberger RP, Pittet YK, Henry H, Delodder F, Hayoz D, Chioléro RL, Waeber B, Liaudet L, Berger MM, Feihl F (2010) Acute endotoxemia inhibits microvascular nitric oxide-dependent vasodilation in humans. *Shock* 35(1):28-34

Fitz-Henry J (2011) The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl.* 93(3):185-7

Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G (2003) Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta* 336:1–12

Fleisher LA, Eagle KA (2001) Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 345:1677-1682

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA (2007) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 116(17):e418-99

Fleisher LA, Beattie WS (2012) Perioperative statin therapy: understanding the evidence in a Bayesian context. *Can J Anaesth* 59(6):511-5

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

Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-6

Geldner G, Kelm M, Leschke M, Mertens E, Meyer C, Mössner J, Obertacke U, Schwenk W, Wappler F, Zwißler B (2010). Präoperative Evaluierung erwachsener Patienten vor elektiven, nicht kardiochirurgischen Eingriffen – Eine gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Anaesthesist* 2010; 59, online First DOI:10.1007/s00101-010-1793-8

Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, Aghababian RV, Jordan RO, Allison EJ Jr, Otten EJ, Makens PK, Hamilton C (1992) Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. The Emergency Medicine Cardiac Research Group. *Ann Emerg Med*. 21(5):504-12

Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT (2000) Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 133:356-9

Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE (2001) Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 37(4):489-92

Grayburn PA, Hillis LD (2003) Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy, *Ann Intern Med* 138, pp. 506–511

Gregg D, Goldschmidt-Clermont PJ (2003) Cardiology patient page. Platelets and cardiovascular disease. *Circulation*. 30;108(13):e88-90

Habib S, Ali A (2011) Biochemistry of nitric oxide. *Indian J Clin Biochem* 26(1):3-17

Hansson GK, Libby P (2006) The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 6:508–19

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MM (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349, 426±466

Heinzl S (2013) Nierenfunktion und kardiovaskuläre Risiken: Cystatin C besser als Kreatinin für die Risikobewertung. *Dtsch Arztebl*; 110(50): A-2427 / B-2138 / C-2060

Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B (2006) Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 105:1260–1272; quiz 1289–1290

Hobbs AJ (2002) Soluble guanylate cyclase: an old therapeutic target re-visited. *British Journal of Pharmacology* 136, 637 ± 640

Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, Jörning PJ, Boersma E, Simoons ML, Bax JJ, Poldermans D (2007). Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33(1):13-9

Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S (1993) Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide. Potential role in atherogenesis. *FEBS Lett* 334: 170-74

Husmann M, Keller M, Barton M (2007) Atherosklerotische Gefäßerkrankungen und Stickstoffmonoxid (NO): Die wachsende Bedeutung von hoher Lebenserwartung und Übergewicht für die Klinik. *Schweiz Med Forum* 7:1008–1011

Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T (2006) The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int.* 69(7):1264-71.

Jabs WJ, Busse M, Krüger S, Jocham D, Steinhoff J, Doehn C (2005) Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney Int.* 68:2103–2110

Jamieson WR, Janusz MT, Miyagishima RT, Gerein AN (1982) Influence of ischemic heart disease on early and late mortality after surgery for peripheral occlusive vascular disease. *Circulation* 66(2 Pt 2): p. 192 7

Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK (2004) C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 44(1):6-11

Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P (1999) Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 99(9):1165-72

Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP (1979) An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 110(3):281-90

Kao CC, Bandi V, Guntupalli KK, Wu M, Castillo L, Jahoor F (2009) Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin Sci (Lond)* 117(1):23-30

Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, Frölich JC (1999) Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 10(3):594-600

Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, Fujita H, Awano K, Kobayashi K, Azumi H, Ejiri J, Hirata K, Kawashima S, Hayashi Y, Yokozaki H, Itoh H, Yokoyama M (2003) Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23:1398–1404

Kotthaus J, Schade D, Muschick N, Beitz E, Clement B (2008) Structure-activity relationship of novel and known inhibitors of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1: alkenyl-amidines as new leads. *Bioorg Med Chem* 16(24):10205-9

Krimphove M, Haase O, Franck M, Kerner T, Bloch A, Schwenk W and Spies C (2009) Rational preoperative risk stratification – I. Cardiopulmonary risk stratification in non-cardiothoracic surgery. Volume 1, Issue 1, Pages 15-30

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members (2014) 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 35(35):2383-431.

Kubes P, Suzuki M, Granger DN (1991) Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4651-5

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L (1999) Derivation and prospective validation of a simple 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 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 Pt 1:209-14

Leiper J, Nandi M, Torondel B, Murray-Rust J, Malaki M, O'Hara B, Rossiter S, Anthony S, Madhani M, Selwood D, Smith C, Wojciak-Stothard B, Rudiger A, Stidwill R, McDonald NQ, Vallance P (2007) Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat Med* 13(2):198-203

Leong T, Zylberstein D, Graham I, Lissner L, Ward D, Fogarty J, Bengtsson C, Björkelund C, Thelle D; Swedish-Irish-Norwegian Collaboration (2008) Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(5):961-7

Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM (2004), Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery, *JAMA* 291:2092–2099

Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM (2005) Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 353(4):349-61

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

Lüneburg N, Xanthakis V, Schwedhelm E, Sullivan LM, Maas R, Andersohn M, Riederer U, Glazer NL, Vasan RS, Böger RH (2011) Reference intervals for plasma L-arginine and the L-arginine:asymmetric dimethylarginine ratio in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr.*; 141(12):2186-90. doi: 10.3945/jn.111.148197

Lüscher TF, Tanner FC, Noll G (1996) Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol* 7:234 –240

Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, Koenig W, Böger RH (2007) Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 53(4):693-701

Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, Koenig W, Böger RH (2007) Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in

apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 53: 693–701

Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists (2002) The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *Anaesth Intensive Care* 30(5):633-40

Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C (2005) Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 67(6):2330-7

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, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 335:1713-20

Mangano DT (2004) Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 18(1):1-6

Marx GF, Mateo CV, Orkin LR (1973) Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology* 39(1):54–58

McFalls EO, Ward HB, Santilli S, Scheftel M, Chesler E, Doliszny KM (1998) The influence of perioperative myocardial infarction on long-term prognosis following elective vascular surgery. *Chest* 113(3):681-6

Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, März W (2007) Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 53(2):273-83

Mendall MA (1998) Inflammatory responses and coronary heart disease. *Br. Med. J.* 316, 953±954

Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T (1999) Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99(9):1141-6

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991) Nitric oxide physiology pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109–42

Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF (1991) The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 122:1423–1431.

Mosesson MW (2005) Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.*; 3(8):1894-904

Naseem KM (2005) The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Aspect. Med.* 26:33-65

Neary WD, Foy C, Heather BP, and Earnshaw JJ (2006) Identifying high-Risk Patients Undergoing Urgent and Emergency Surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 88(2):151–156

Neilipovitz D, Bryson G, Taljaard M (2012) STAR VaS - Short Term Atorvastatin Regime for Vasculopathic Subjects: A randomized, placebo-controlled, trial evaluating perioperative atorvastatin therapy in non-cardiac surgery. *Can J Anesth* 59: this issue

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

Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K (1987) Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG,NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 148(2):671-7

Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K (2001) Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 37(2): 412-7

Paik AK, Kim S (1968) Protein methylase I. Purification and properties of the enzyme. *J Biol Chem* 243:2108-2114

Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A (2012) European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 380(9847):1059-65

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Jung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearns P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornowski R, Eizagaechegarria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M (2009) Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA) Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 30: 2769-812

Poldermans D (2009a) Statins and noncardiac surgery: current evidence and practical considerations. *Cleve Clin J Med* 76 Suppl 4:S79-83

Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS (1990) The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 263:1653–7

Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO (1995) Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 95:1747–1755

Ramírez Ríos S, Lamarche F, Cottet-Rousselle C, Klaus A, Tuerk R, Thali R, Auchli Y, Brunisholz R, Neumann D, Barret L, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U (2014) Regulation of brain-type creatine kinase by AMP-activated protein kinase: Interaction, phosphorylation and ER localization. *Biochim Biophys Acta.*; 1837(8):1271-83

Rees DD, Palmer RM, Hodson HF, Moncada S (1989). A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharmacol.* 96(2):418-24

Ridker PM (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363–369

Rodella L, Rezzani R, Agostini C, Bianchi R (1998) Induction of NADPHdiaphorase 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 (1999) Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J* 340:115–26

Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A (2001) Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.*; 12(2):218-25

Sabater-Lleal M, Huang J, Chasman D, Naitza S, Dehghan A, Johnson AD, Teumer A, Reiner AP, Folkersen L, Basu S, Rudnicka AR, Trompet S, Mälarstig A, Baumert J, Bis JC, Guo X, Hottenga JJ, Shin SY, Lopez LM, Lahti J, Tanaka T, Yanek LR, Oudot-Mellakh T, Wilson JF, Navarro P, Huffman JE, Zemunik T, Redline S, Mehra R, Pulanic D, Rudan I, Wright AF, Kolcic I, Polasek O, Wild SH, Campbell H, Curb JD, Wallace R, Liu S, Eaton CB, Becker DM, Becker LC, Bandinelli S, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Fornage M, Green D, Gross M, Davies G, Harris SE, Liewald DC, Starr JM, Williams FM, Grant PJ, Spector TD, Strawbridge RJ, Silveira A, Sennblad B, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Franco OH, Hofman A, van Dongen J, Willemsen G, Boomsma DI, Yao J, Swords Jenny N, Haritunians T, McKnight B, Lumley T, Taylor KD, Rotter JI, Psaty BM, Peters A, Gieger C, Illig T, Grotevendt A, Homuth G, Völzke H, Kocher T, Goel A, Franzosi MG, Seedorf U, Clarke R, Steri M, Tarasov KV, Sanna S, Schlessinger D, Stott DJ, Sattar N, Buckley BM, Rumley A, Lowe GD, McArdle WL, Chen MH, Tofler GH, Song J, Boerwinkle E, Folsom AR, Rose LM, Franco-Cereceda A, Teichert M, Ikram MA, Mosley TH, Bevan S, Dichgans M, Rothwell PM, Sudlow CL, Hopewell JC, Chambers JC, Saleheen D, Kooner JS, Danesh J, Nelson CP, Erdmann J, Reilly MP, Kathiresan S, Schunkert H, Morange PE, Ferrucci L, Eriksson JG, Jacobs D, Deary IJ, Soranzo N, Witteman JC, de Geus EJ, Tracy RP, Hayward C, Koenig W, Cucca F, Jukema JW, Eriksson P, Seshadri S, Markus HS, Watkins H, Samani NJ; VTE Consortium; STROKE Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); C4D Consortium; CARDIoGRAM Consortium, Wallaschofski H, Smith NL, Tregouet D, Ridker PM, Tang W, Strachan DP, Hamsten A, O'Donnell CJ (2013) Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease. *Circulation*. 128(12):1310-24

Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2:281-4

Sarkar R, Webb RC (1998) Does nitric oxide regulate smooth muscle cell proliferation? A critical appraisal. *J. Vasc. Res.* 35:135- 142

Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaidis KH (2003) Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 361(9368):1511-7

Saxena PR (1983). Beta-adrenoceptor antagonists and blood flow to the jeopardized myocardium. *Eur Heart J* 4 Suppl D:101-8

Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Jachmann N, Post F, Peetz D, Bickel C, Cambien F, Tiret L, Münzel T (2005) Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 97(5):e53-9

Schnabel R, Blankenberg S (2007) Oxidative stress in cardiovascular disease: successful translation from bench to bedside? *Circulation* 116(12):1338-40

Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, Durazzo AE, Biagini E, Boersma E, van Waning VH, Lameris TW, van Sambeek MR, Poldermans D (2005) Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am JCardiol* 95:658–660

Schouten O, Bax JJ, Poldermans D (2006) Assessment of cardiac risk before non-cardiac general surgery. *Heart* 92(12):1866-72

Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D (2009) Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 361(10):980-9

Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E, Strödter D, Simon BC, Mügge A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch B, Streichert T, Böger RH (2006) Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J.* 152(3):493.e1-8.

Schwedhelm E, Maas R, Tan-Andresen J, Schulze F, Riederer U, Böger RH (2007) High-throughput liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of arginine and dimethylated arginine derivatives in human and mouse plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 851(1-2):211-9

Schwedhelm E, Böger RH (2011) The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 7(5):275-85

Schwedhelm E, Wallaschofski H, Atzler D, Dörr M, Nauck M, Völker U, Kroemer HK, Völzke H, Böger RH, Friedrich N (2014) Incidence of all-cause and cardiovascular mortality predicted by symmetric dimethylarginine in the population-based study of health in pomerania. *PLoS One.*9(5):e96875

Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE (2001) Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 141:148–53

Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH (2010) The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev* 6(2):82-90

Siegerink B, Maas R, Vossen CY, Schwedhelm E, Koenig W, Böger R, Rothenbacher D, Brenner H, Breitling LP (2013) Asymmetric and symmetric dimethylarginine and risk of secondary cardiovascular disease events and mortality in patients with stable coronary heart disease: the KAROLA follow-up study. *Clin Res Cardiol.* 102(3):193-202

Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2013) Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 – 2013, Im Internet: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>, Abfrage 11.12.2015.

Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS (2002) Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 287(11):1420-6

Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Froelich JC (1999) Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 33(4):652-8

Teichert M, de Smet PA, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH (2007) Discontinuation of beta-blockers and the risk of myocardial infarction in the elderly. *Drug Saf* 30:541–9; 47

Theilmeyer G, Coldewey SM (2009) Perioperatives Risiko. Kochs, Anästhesiologie (ISBN 9783131148629). Georg Thieme Verlag KG

Thompson D, Pepys MB, Wood SP (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 7:169–77

Tiret L, Hatton F, Desmots JM, Vourc'h G (1988) Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: a multifactorial risk index. *Stat. Med.* 7, 947-954

Tojo A, Welch WJ, Bremer V, Kimoto M, Kimura K, Omata M, Ogawa T, Vallance P, Wilcox CS (1997) Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int* 52(6):1593-601

Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators (2008) Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 15: 399–413

Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP (1996) Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 94: 1682-9

Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC (1970) A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesthesia Analgesia* 49(4):564–566

Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R (2001) Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358(9299):2127-8

Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R (2005) DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc Med.*; 10 Suppl 1:S45-8

Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S (1992) Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 Suppl 12():S60-2

Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S (1992a) Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-76

Vanhoutte PM (1997) Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 18(suppl E):E19 –E29

Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I (2005) Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol.* 166:1265–1271

Verma S, Devaraj S, Jialal I (2006) Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 113:2135–2150

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 274(8):639-44

Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P (1990) Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 81:491– 497

Voney G, Biro P, Roos M, Frielingsdorf B, Shafiqhi M, Wyss P (2007) Interrelation of perioperative morbidity and ASA class assignment in patients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 132(2):220-5

Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ (1997) Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*;28(3):557-63.

Wartier DC, Pagel PS, Kersten JR (2000) Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 92(1):253-9

Welsh TM, Kukes GD, Sandweiss LM (2002) Differences of creatine kinase MB and cardiac troponin I concentrations in normal and diseased human myocardium. *Ann Clin Lab Sci.* 32(1):44-9

WHO BMI classification (1995, 2000, 2004)

WHO MONICA Project Principal Investigators (1988) The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 41(2):105-14

Williams TM, Harken AH (2008) Statins for surgical patients. *Ann Surg* 247:30–37

Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB (2002) Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 162(16):1867-72

Wolf A, Zalpour C, Theilmeyer G, Wang BY, Ma A, Anderson B, Tsao PS, Cooke JP (1997) Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 29: 479-85

Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T (1996) ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 77(2):217-22

Wyss M, Kaddurah-Daouk R (2000) Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.;* 80(3):1107-213.

Xia W, Qu X, Yu Y, Zhang X, Feng W, Song Y (2008) Asymmetric dimethylarginine concentration and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol.* 31(8):1036-40

Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL (2000) Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 887:80–89

Yetik-Anacak G, Catravas JD (2006) Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. *Vasc. Pharmacol.* 45:268-276

Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich JC, Böger RH (2001) Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet* 358:2113-2117

Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Böger R; CREED Investigators (2002) Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13(2):490-6

Zwissler B (1997) Anästhesieverfahren – Auswirkungen auf die postoperative Phase.
Anästhesist 46:S599-S108

10 Anhang

10.1 Erst-Kontakt-Bogen

»Effekte einer oralen Einnahme der Aminosäure L-Arginin auf das perioperative Risikobei nicht-selektierten Patienten – Einfluss der präoperativen ADMA-Messung für die therapeutische Stratifizierung.«
(UKE-KP 2009/001)

Stammdatenbogen

Stammdatensatz

PAT-ID [_____]

Probandengruppe

A

B

Einschluss in die Studie

Datum [_____] TTMMJJ

Alter

[_____] JJ

Geschlecht

m w



OP-Datensatz

Datum der Operation

Datum [_____] TTMMJJ

Operativer Eingriff:

Gewünschte Kontaktmöglichkeit

Für das Telefonat am 30. postoperativen Tag benötigen wir eine Telefonnummer des Patienten. Der Patient wünscht den Anruf unter der Telefonnummer _____.

Einschluss in die Studie

Frau/Herr _____ wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien durch Dr. _____ in die Studie eingeschlossen. Der Einwilligungsbogen liegt unterschrieben vor. Die Medikamente und die Patienteninformation wurden dem Patienten übergeben. Es erfolgte die Abnahme eines Serumröhrchens.

Bei Fragen und zum Abholen der Blutprobe bitte Anruf unter: 9-xxxxx.

Hamburg, den

Aufklärender Anästhesist

10.2 Einverständniserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und
Klinische Pharmakologie und
Toxikologie

Abteilung für Pharmakologie

- Klinische Pharmakologie -

Prof. Dr. Rainer H. Böger

Martinistrasse 52

20246 Hamburg

Telefon: (040) 7410-59759

Telefax: (040) 7410-59757

boeger@uke.uni-hamburg.de

www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistrasse 52 20246 Hamburg

Einverständniserklärung

» Wirkung einer oralen Supplementierung mit L-Arginin auf das perioperative Risiko bei elektiven abdominalen oder thorakalen Eingriffen – Bedeutung des präoperativen ADMA-Plasmaspiegels als perioperativer Risikomarker. «
(UKE-KP 2009/001)

Herr/ Frau Dr. med. _____ (Name des aufklärenden Arztes/Ärztin) hat mich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Aufklärungsblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar der Aufklärung/Einwilligung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile bezüglich einer laufenden oder zukünftigen Behandlung entstehen.

Ich weiß, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne meinen Namen (pseudonymisiert) zusammengeführt werden. Die geplanten genetischen Analysen dienen ausschließlich der wissenschaftlichen Untersuchung möglicher zellbiologischer Ursachen veränderter Konzentrationen des körpereigenen Botenstoffes ADMA sowie der Erfassung eines möglichen genetisch determinierten Risikos im Zusammenhang mit der Einnahme von L-Arginin. Darüber hinausgehende Genanalysen werden nicht durchgeführt.

Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten einverstanden bin.

Mit der vorgeschlagenen genetischen Analyse (DDAH-Gen) bin ich

einverstanden

nicht einverstanden.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Hamburg, den _____

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Hamburg, den _____

Unterschrift des Studienteilnehmers

10.3 Präoperativer Erhebungsbogen

»Effekte einer oralen Einnahme der Aminosäure L-Arginin
auf das perioperative Risiko bei nicht-selektierten
Patienten –
Einfluss der präoperativen ADMA-Messung für die
therapeutische Stratifizierung.«
(UKE-KP 2009/001)

Präoperativer Evaluationsbogen

Stammdatensatz

PAT-ID [_____]	Patienten-Initialen [__--__]
Einschluss in die Studie	Datum [_____] TTMMJJ
Geboren	[_____] TTMMJJJJ
Alter	[_____] Jahre
Geschlecht	m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>
Körpergröße	[_____] cm
BMI	[_____] (kg/m ²)
Gewicht	[_____] kg
Allergien	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Welche: _____
Medikamentenunverträglichkeiten	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Welche: _____
Blutdruck sitzend	[_____/_____] mmHg
Herzfrequenz in Ruhe	[_____] Schläge pro min

Stammdatensatz

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen:

Hypercholesterinämie	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren
KHK	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren
Angina Pectoris	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren
Myokardinfarkt	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> vor [_____]Jahren
PTCA	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> erstmals [_____]JJJJ zuletzt [_____] JJJJ
Carotisstenose	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> vor [_____]Jahren
Insult	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> vor [_____]Jahren
TIA/PRIND	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> vor [_____]Jahren
Arrhythmie	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren
	Welche:
Hypertonus	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren
pAVK	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren Gehstrecke [_____]m
Herzinsuffizienz	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> NYHA [__]
Diabetes mellitus	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> (Typ 1 <input type="checkbox"/> Typ 2 <input type="checkbox"/> seit [_____] Jahren Insulin seit [_____] Jahren
Niereninsuffizienz	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Stadium [_____]
Fluide Infektion	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> seit [_____]Jahren wenn ja welche:
Anämie	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Bekannte Gerinnungsstörung	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Thrombose	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> vor [_____] Jahren Gefäß:
Embolie	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> wann zuletzt [_____]
Raucher	nie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Zigaretten[_____] /Tag seit [_____] Jahren nicht mehr <input type="checkbox"/> seit [_____] JJ

Stattdesfundene kardiovaskuläre Diagnostik

Koronarangiographie

nein ja

Zahl der Betroffenen Koronararterien (0-3) [__]

Datum der letzten Koronarangiographie:

Szintigraphie

nein ja

Stent

nein ja zuletzt vor[_____] Jahren

Medikation:

Medikamentöse Therapie aktuell (Medikament - Dosis - Gaben pro Tag):

ACE-Hemmer

Hormonersatz

ASS

Statin

AT1-Blocker

Nitrat

Betablocker

Insulin

Calciumantagonist

Fibrat

Diuretikum

Kumuliertes Risiko

ASA-Klassifikation laut Protokoll [_____]

Revised Cardiac Index nach Lee [_____]

Zahl der Beschwerdefreien Stockwerke Treppen 0 , 1 , 2 , 3 oder ≥ 4

Tage pro Woche mit mindestens 30 min Sport [____], nicht beurteilbar (Behinderung etc.)

Metabolische Äquivalente [_____]

Familiäre Vorbelastung mit KHK (1) und/oder Insult (2) und/oder Embolie (3):

unbekannt nein ja

Mutter [][][] Vater [][][]

Geschwister [m/w]-[][][]

[][][][], [][][][], [][][][][], [][][][][], [][][][][], [][][][][]

Großvater -Mutter [][][][] -Vater [][][][] Großmutter -Mutter [][][][] -Vater [][][][]

Sonstige Erkrankungen:

Bemerkungen:

Ort, Datum

Unterschrift Prüfarzt

Risiko-Indizes

Familienanamnese

Sonstiges

10.4 Probandeninformation



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und
Klinische Pharmakologie und
Toxikologie

Abteilung für Pharmakologie

- Klinische Pharmakologie -

Prof. Dr. Rainer H. Böger

Martinistrasse 52

20246 Hamburg

Telefon: (040) 7410-59759

Telefax: (040) 7410-59757

boeger@uke.uni-hamburg.de

www.uke.uni-hamburg.de

Patienteninformation

über die Studie

» Wirkung einer oralen Supplementierung mit L-Arginin auf das perioperative Risiko bei elektiven abdominalen oder thorakalen Eingriffen – Bedeutung des präoperativen ADMA-Plasmaspiegels als perioperativer Risikomarker. «

(UKE-KP 2009/001)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Todesursache Nummer eins in Deutschland. Typische Risikofaktoren, sind Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Übergewicht und Familienangehörige, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben. Das gilt auch für den Zeitraum vor, während und unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen. Durch den Sie betreuenden Narkose-Arzt wird deshalb eine sorgfältige Beurteilung möglicher Risikofaktoren im Rahmen der normalen Narkose-Voruntersuchungen durchgeführt.

In einer bereits abgeschlossenen wissenschaftlichen Untersuchung sind wir der Frage nachgegangen, ob es durch Messung eines Markers im Blutplasma möglich ist, durch einen solchen einfachen Bluttest eine zuverlässige Aussage über das vermutliche, mit dem operativen Eingriff verbundene Risiko für Herz-Kreislaufkomplikationen zu erhalten, die die bisher übliche Risikoeinschätzung verbessert. Bei diesem Marker handelt es sich um asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), das im Körper im Eiweißstoffwechsel entsteht. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die ADMA-Konzentrationen im Vergleich zum Gesunden um das Zwei- bis Sechsfache erhöht.

Vorangegangene Studien von uns und von anderen Forschergruppen haben bereits zeigen können, dass die Messung der Konzentration von ADMA im Blutplasma von Patienten mit Nierenerkrankungen oder mit koronarer Herzkrankheit eine vergleichsweise genaue Voraussage über das Risiko erlaubt, in den folgenden 3 Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden oder gar daran zu versterben.

Wir konnten nachweisen, dass Patienten mit hohen ADMA-Blutspiegeln ein deutlich höheres Risiko haben, innerhalb eines 30-Tages-Zeitraumes nach der Operation eine Komplikation zu erleiden, als Patienten mit niedrigen ADMA-Blutspiegeln. Der mittlere ADMA-Blutspiegel in der genannten Studie lag bei $0,8 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$. Mit jedem Anstieg der ADMA-Konzentration um $0,1 \mu\text{mol/l}$ war das Risiko einer Komplikation um ein Drittel erhöht.

Wir wissen heute, daß dieser Botenstoff ADMA im Körper die Bildung von Stickstoffoxiden (NO) hemmt, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der normalen Herz-Kreislauf-Funktionen spielen. NO wird normalerweise aus der Vorstufe L-Arginin gebildet, einer Aminosäure, die als Bestandteil aller Eiweiße in unserem Körper und in der Nahrung in hohen Mengen vorkommt. Allerdings scheinen bei Menschen mit hohen ADMA-Blutspiegeln diese Mengen von L-Arginin nicht auszureichen, um die normalen Funktionen des Kreislaufsystems sicherzustellen, und dann kann es zu Komplikationen unter Stress-Situationen kommen, wie eine größere Operation sie darstellt.

Mit der Nahrung nimmt der menschliche Körper durchschnittlich 5-6 g L-Arginin am Tag auf. Wir konnten in vorangegangenen Studien zeigen, dass die zusätzliche Einnahme eines L-Arginin-Pulvers in Höhe von 3 g zweimal am Tage zu einer Verbesserung der Kreislauf-Funktionen führen kann, wenn ein Patient hohe ADMA-Blutspiegel hat. Allerdings ist die Messung der ADMA-Blutspiegel noch keine Routine-Untersuchung.

In der Ihnen hier vorgeschlagenen Studie soll dementsprechend untersucht werden, ob die Gabe der Aminosäure L-Arginin während eines kurzen Zeitraumes vor der bei Ihnen geplanten Operation einen positiven Einfluss auf den Verlauf Ihrer Genesung während eines 30-Tages-Zeitraumes nach der Operation hat. Wir werden Ihnen, wenn Sie in die Teilnahme an dieser Studie einwilligen, von Ihrem Vorgespräch mit dem Narkosearzt an bis zum Morgen der Operation morgens und abends jeweils sechs Kapseln verabreichen, in denen 3 g L-Arginin (in Form von L-Arginin und L-Citrullin) enthalten sind. Nehmen Sie diese Kapseln bitte mit einem Glas Wasser ein; letztmalig am Morgen der Operation, wenn Sie nichts mehr essen dürfen, aber noch einmal ein Glas Wasser erhalten, um einige für die Narkose wichtige Medikamente einzunehmen. Das in den Kapseln enthaltene L-Citrullin wird mit geringer zeitlicher Verzögerung in L-Arginin umgewandelt und sorgt dafür, dass die Blutkonzentration von L-Arginin über mehrere Stunden erhöht bleibt.

Ein Teil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten (insgesamt ist die Untersuchung von ca. 640 Patienten vorgesehen) wird Kapseln erhalten, in denen keine Wirksubstanz enthalten ist (sog. Placebo). Es ist in jedem Falle wichtig, dass Sie das Ihnen verabreichte Produkt wie vorgesehen zweimal täglich, morgens und abends, einnehmen, letztmalig am

Morgen der Operation. Weder Sie selbst, noch der Sie behandelnde Narkose-Arzt oder der Chirurg werden wissen, ob Sie L-Arginin oder Placebo erhalten haben (sog. doppelblinde Studie). Dies soll dazu dienen, etwaige subjektive Einflüsse auf die Wahrnehmung oder Dokumentation von Auffälligkeiten während Ihrer Behandlung auszuschließen.

Wir werden dann in den auf die Operation folgenden 30 Tagen bei Ihnen und allen weiteren Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, sämtliche ungewöhnlichen Vorfälle, Komplikationen und Gesundheitsstörungen notieren. Daraus erhoffen wir uns, am Ende eine Aussage darüber machen zu können, ob diejenigen Patienten, bei denen es trotz größtmöglicher Sorgfalt zu einer Komplikation kam, am Anfang höhere ADMA-Konzentrationen in ihrem Blutplasma aufwiesen als die komplikationsfreien Patienten. Ferner wollen wir feststellen, ob die Gabe von L-Arginin während eines eng umschriebenen Zeitraumes vor dem operativen Eingriff zu einer nachhaltigen Verbesserung der Komplikationsrate nach der Operation führt.

Welches sind die Risiken, die mit meiner Teilnahme an der Studie verbunden sein können?

L-Arginin ist eine natürlich in der Nahrung und im menschlichen Körper als Bestandteil der Eiweißkörper vorkommende Substanz. In der täglichen Nahrung sind ca. 4-6 g L-Arginin / Tag enthalten. Es gibt jedoch Hinweise, dass bei bestimmten Erkrankungen, darunter u.a. Herz- Kreislaufkrankungen, diese L-Arginin-Menge in der Nahrung nicht ausreichend ist, um alle L-Arginin-abhängigen Körperfunktionen in vollem Umfang aufrechtzuerhalten. Erfahrungsgemäß sind bei der zusätzlichen Einnahme von ca. 3-6 g L-Arginin/Tag mit der Nahrung sehr wenige Nebenwirkungen zu erwarten. In mehreren vorangegangenen Studien, an denen 50 Personen teilgenommen haben, kam es bei keinem der Versuchsteilnehmer zu einer Unverträglichkeitsreaktion, aufgrund derer er oder sie die Untersuchung hätte abbrechen müssen. Nur vier Studienteilnehmer berichteten über weichen Stuhlgang (aber nicht Durchfall), der jedoch keine Behandlung erforderte und auch nicht das Absetzen des Nahrungsergänzungsmittels erforderlich machte.

Aus weiteren, früheren Untersuchungen mit L-Arginin sind die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen bekannt.

Dabei werden generell folgende Häufigkeitsangaben bei der Angabe von Nebenwirkungen verwendet:

Sehr häufig	mehr als 10%	1 von 10 Patienten)
Häufig	1% bis 10%	1 von 10 bis 1 von 100 Patienten)
Gelegentlich	weniger als 1%	(weniger als 1 von 100 Patienten)
Selten	weniger als 0,1%	(weniger als 1 von 1.000 Patienten)
Sehr selten	weniger als 0,01%	(weniger als 1 von 10.000 Patienten)

L-Arginin wurde bei oraler, intravenöser oder intraarterieller Gabe in Dosierungen bis 30 g/Tag generell gut vertragen. Bei Infusion hoher Dosierungen kann gelegentlich (in weniger als 1%) es zu lokalen Reizungen der Venenwand kommen. Die gefäßerweiternde Wirkung von L-Arginin kann selten (in weniger als 0,1%) zu Blutdruckabfall, verbunden mit Schwindel, führen. Der blutdrucksenkende Effekt von L-Arginin ist allerdings minimal.

Allergische Reaktionen können – wie bei allen anderen Substanzen – sehr selten auftreten; dies ist nicht vorhersehbar.

Die Einnahme von L-Arginin als Tabletten oder Kapseln kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen; die Häufigkeit dieser Nebenwirkung wird mit 3% angegeben. Bauchkrämpfe und Blähungen wurden gelegentlich bei Patienten mit Mukoviszidose beobachtet, die L-Arginin einnahmen, nicht jedoch bei Gesunden.

In Deutschland ist orales L-Arginin derzeit auf dem Markt verfügbar; in den USA wird L-Arginin u.a. in der Form eines „Müsliriegels“ verkauft. In der zu diesem Produkt herausgegebenen Produktinformation heißt es: „In den über zwei Jahre durchgeführten klinischen Studien mit dem L-Arginin-Riegel traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Leichtere Nebenwirkungen waren selten und betrafen Übelkeit und andere Unverträglichkeitserscheinungen des Magen-Darm-Traktes (Blähungen, „Darm-Rumoren“, weicher Stuhlgang). Allerdings waren diese Nebenwirkungen in der Plazebo-Gruppe ebenso häufig. Ein Patient berichtete über Mundtrockenheit.“

Für L-Citrullin sind keine spezifischen Nebenwirkungen bekannt. Da L-Citrullin nach der Einnahme rasch zu L-Arginin umgewandelt wird, können jedoch im Prinzip dieselben unerwünschten Effekte auftreten wie oben für L-Arginin beschrieben. Daneben besteht sowohl für L-Arginin wie auch für L-Citrullin das prinzipielle Risiko allergischer Erscheinungen, wie sie bei jeder Einnahme von Fremdstoffen möglich sind. Aufgrund der Tatsache, dass sowohl L-Arginin als auch L-Citrullin in unserem Körper natürlich

vorkommende Moleküle sind, sind solche allergischen Erscheinungen zwar sehr selten, aber nicht auszuschließen. Allergische Erscheinungen können sich als Hautrötung und – jucken bemerkbar machen, aber auch mit Blutdruckabfall, Schwindel und Atemnot einhergehen. Sollten Sie entsprechende Symptome bemerken, suchen Sie bitte sofort Ihren Arzt auf.

Neben den möglichen Risiken der Prüfsubstanzen bestehen Risiken aufgrund der für diese Studie erforderlichen Blutentnahmen. Diese werden im Regelfall im Rahmen einer ohnehin aus klinischen Erfordernissen erfolgenden Punktion einer Armvene, es ist allerdings auch möglich, dass aus Gründen dieser Studie eine gesonderte Blutentnahme erfolgen muss. Bei der Blutentnahme aus einer Armvene kann es zu einer (meist) geringen Nachblutung kommen, z.B. mit der Bildung eines „blauen Flecks“ (Hämatom). Dieses wird in der Regel innerhalb weniger Tage von selbst verschwinden. Ebenso kann es in seltenen Fällen passieren, dass während der Venenpunktion ein kleiner Hautnervenast verletzt wird, welches zu Schmerzen und evtl. Gefühlsminderung in einem umschriebenen Bereich um die Punktionsstelle führen kann. Sollten Sie den Eindruck haben, dass Sie ungewöhnlich starke Beschwerden an der Punktionsstelle verspüren, so sollten Sie umgehend Ihre Prüfärzte kontaktieren und um Kontrolle bitten. Dazu sind wir jederzeit gern bereit.

Habe ich einen Nutzen von der Teilnahme an der Studie?

Es ist uns wichtig, Sie darauf hinzuweisen, dass Sie persönlich von dieser Studie möglicherweise nicht profitieren werden. Bevor wir unsere Messergebnisse für eine Vorhersage nutzen können, muss das Ergebnis dieser Studie zunächst abgewartet werden. Allerdings ist zu erwarten, dass bei positivem Ausgang zukünftig Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Komplikation des Herz-Kreislaufsystems in Zusammenhang mit einer Operation besteht, leichter erkannt werden können. Das wird es ermöglichen, diese Patienten besonders sorgfältig zu überwachen und ggf. prophylaktisch zu behandeln, um ihr Risiko zu minimieren.

Wir wissen heute, dass der Botenstoff ADMA durch ein DDAH genanntes Eiweiß im Körper abgebaut wird. Indizien deuten darauf hin, dass Veränderungen dieses Eiweißes zu erhöhten Konzentrationen von ADMA im Blutplasma führen können. Solche Veränderungen wurden zum Beispiel aufgrund genetischer Veränderungen in dem Gen, das für das Eiweiß DDAH „verantwortlich ist“, beschrieben. Mit aufwändigen Laboruntersuchungen ist es möglich, eine solche genetische Veränderung des DDAH-Gens zu erfassen und so den Zusammenhang zwischen genetischer Veranlagung und erhöhter Botenstoff-Konzentration im Blutplasma einerseits_ sowie dem Operationsbedingten Herz- und Kreislaufisiko zu untersuchen. Dies trägt zum besseren Verständnis

der Ursachen für solche Komplikationen bei. Die Aufnahme von L-Arginin in die Zellen des Körpers wird durch ein anderes Molekül, das als y^+ -Transporter bezeichnet wird, vermittelt. Genetisch bedingte Änderungen im Gen für diesen Transporter können die Wirkung einer Einnahme von L-Arginin beeinflussen.

Obwohl in der Öffentlichkeit viel über sog. „Gentests“ diskutiert und spekuliert wird, werden Untersuchungen solcher genetischer Veränderungen noch nicht routinemäßig vorgenommen. Wir glauben jedoch, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen genetischer Veränderungen in diesem Enzym DDAH bzw. dem y^+ -Transporter, der Wirkung einer L-Arginin-Einnahme und dem Auftreten von Herz-Kreislaufkomplikationen nach größeren chirurgischen Eingriffen bestehen könnte. Deshalb wollen wir das Vorliegen von Polymorphismen der genannten Gene in ihrer Blutprobe ebenfalls untersuchen.

Für die geplante Studie werden Sie gebeten, im Rahmen der Routineblutentnahme vor der Operation zwei zusätzliche Blutröhrchen zur Verfügung zu stellen. Ferner werden wir Sie auch am Morgen der Operation, am Tag nach der Operation sowie drei Tage später um weitere Blutproben (jeweils 3 ml) bitten. In diesen Blutproben führen wir dann im Labor der Abteilung für Pharmakologie des UKE die Bestimmung des Botenstoffes ADMA und die beschriebenen genetischen Analysen durch. Bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung werden wir aus den Krankenakten Informationen über den postoperativen Verlauf Ihrer Genesung dokumentieren. Dreißig Tage nach Ihrer Operation werden wir Sie kurz telefonisch nach Ihrem Befinden befragen. Wir werden aus Gründen dieser Studie keine darüber hinausgehenden Untersuchungen an Ihnen durchführen; alle möglicherweise notwendig werdenden diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen werden sich allein aus der medizinischen Notwendigkeit je nach Ihrem persönlichen Befinden ergeben; diese Maßnahmen werden von uns lediglich dokumentiert und anschließend in pseudonymisierter Form ausgewertet.

Falls Sie Fragen zu diesem Forschungsprojekt haben oder Informationen über Ihre Untersuchungsergebnisse erhalten möchten, so wenden Sie sich bitte an den Sie behandelnden Narkose-Arzt unter der im Briefkopf genannten Telefonnummer oder unter der Telefon-Nummer (040) 7410-59759 an den Leiter dieser Studie im Pharmakologischen Institut des UKE (Prof. Dr. Rainer Böger).

Was geschieht mit meinen persönlichen Daten?

Sämtliche personenbezogenen Daten und Informationen werden ausschließlich in der Klinik gespeichert, in der Sie sich behandeln lassen. Hier haben nur die unmittelbar in die Behandlung involvierten Ärzte sowie die Ihnen bekannten Studienärzte (Dr. Appel im UKE, Frau Danel und Herr Dr. Detsch in der Asklepios Klinik Nord) Zugriff. Die

Übertragung von Daten zur gemeinsamen Auswertung der Studie im UKE erfolgt nur in pseudonymisierter Form. Unter Pseudonymisierung versteht man die Unkenntlichmachung der Person, zu der die Daten oder Proben gehören, z.B. durch Verwendung einer fortlaufenden Nummer für alle Teilnehmer der Studie. Die oben genannten Prüfarzte der jeweiligen Kliniken werden im Besitz der Codierungsliste sein und für neu eingeschlossene Patienten pseudonymisierte Codes (fortlaufende Studiennummern ohne Bezug auf Patientenname oder Geburtsdatum) vergeben. Studienbedingte Blutproben sowie alle elektronischen Aufzeichnungen werden nur in pseudonymisierter Form aus der jeweiligen anästhesiologischen Klinik herausgegeben und zur Auswertung im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie des UKE herangezogen. Die Codierungsliste verbleibt unter Verschluss in der jeweiligen Klinik für Anästhesiologie.

Ferner weisen wir Sie darauf hin, dass die gesammelten Daten für einen Zeitraum von 10 Jahren in anonymisierter Form archiviert werden, bevor sie vernichtet werden.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in pseudonymisierter Form weitergegeben. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurücktreten. Dies hat keinen Einfluss auf Ihre weitere medizinische Versorgung.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass andere als die hier beschriebenen genetischen Untersuchungen nicht durchgeführt werden. Auf Ihr Verlangen hin werden wir das Genmaterial jederzeit und vollständig vernichten, unabhängig davon, ob die vorgesehenen Untersuchungen bereits durchgeführt wurden oder nicht. Nach Abschluss der beschriebenen Untersuchungen werden wir das genetische Material in jedem Fall vernichten, so dass keine weiteren Untersuchungen damit möglich sein werden.

10.5 Postoperativer Erhebungsbogen

»Effekte einer oralen Einnahme der Aminosäure L-Arginin
auf das perioperative Risiko bei nicht-selektierten Patienten –
Einfluss der präoperativen ADMA-Messung für die
therapeutische Stratifizierung.«
(UKE-KP 2009/001)

Postoperativer Evaluationsbogen

Stammdatensatz

PAT-ID (_____) Patienten-Initialen (____--____)
Einschluss in die Studie Datum (____) TTMMJJ
Geboren (____) TTMMJJJJ
Geschlecht m w
Blutdruck sitzend (____/____) mmHg
Herzfrequenz in Ruhe (____) Schläge pro min

OP-Datensatz

Datum der Operation Datum (____) TTMMJJ
Durchgeführter operativer Eingriff: _____
Anästhesiologische Verlaufsbeobachtungen (____) Schweregrad (____)
(____) Schweregrad (____)
(____) Schweregrad (____)

Datum:

1. postoperativer Tag

PAT-ID (_____)

Patienten-Initialen (___--___)

Sind seit der Operation eine oder mehrere der folgenden Symptomkomplexe oder Komplikationen aufgetreten?

Angina Pectoris	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Myokardinfarkt	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
dekompensierte		
Herzinsuffizienz	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Herzstillstand	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Insult	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Thrombose	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
		welches Gefäß:
Lungenembolie	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Tod	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ

nach der Komplikation erfolgte Maßnahmen und Therapien:

Medikation seit der OP:

Medikamentöse Therapie aktuell (Medikament - Dosis - Gaben pro Tag):

Datum:

3. postoperativer Tag

PAT-ID (_____)

Patienten-Initialen (___--___)

Sind seit der Operation eine oder mehrere der folgenden Symptomkomplexe oder Komplikationen aufgetreten?

Angina Pectoris	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Myokardinfarkt	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
dekompensierte		
Herzinsuffizienz	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Herzstillstand	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Insult	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Thrombose	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
		welches Gefäß:
Lungenembolie	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Tod	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ

nach der Komplikation erfolgte Maßnahmen und Therapien:

Medikation seit der OP:

Medikamentöse Therapie aktuell (Medikament - Dosis - Gaben pro Tag):

Datum:

30. postoperativer Tag

PAT-ID (_____)

Patienten-Initialen (____--____)

Sind seit der Operation eine oder mehrere der folgenden Symptomkomplexe oder Komplikationen aufgetreten?

Angina Pectoris	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Myokardinfarkt	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
dekompensierte		
Herzinsuffizienz	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Herzstillstand	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Insult	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Thrombose	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
		welches Gefäß:
Lungenembolie	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ
Tod	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> wann (____)DDMMJJ

nach der Komplikation erfolgte Maßnahmen und Therapien:

Medikation seit der OP:

Medikamentöse Therapie aktuell (Medikament - Dosis - Gaben pro Tag):

11 Material

11.1 Lösungen und Puffer LC-MS/MS

interner Standard LC-MS/MS

0,5 µmol/L 2H6)-ADMA
0,25 µmol/L L-2H6)-NMMA
2,5 µmol/L 13C6)-Homoarginin
12,5 µmol/L L-2H7)-Arginin
in Methanol

1 N butanolische HCL

10 % (v/v) Acetylchlorid
ad 1 L Butanol

Probenpuffer, pH 5

50 % (v/v) Methanol
50 % (v/v) dest. Wasser
pH-Einstellung mit HCOOH/NH ₃

11.2 Substanzen

Substanz	Hersteller
2H6)-ADMA	eigene Herstellung
L-2H7)-Arginin	Eurisotop, Saint-Aubin Cedex, Frankreich
13C6)-Homoarginin	eigene Herstellung
L-2H6)-NMMA	eigene Herstellung
Acetylchlorid	Sigma-Aldrich, München
Ameisensäure	Merck (Darmstadt)
Aqua ad injectabilia	Baxter, Unterschleißheim
Butanol	Sigma-Aldrich, München
Methanol	Merck (Darmstadt)

11.3 Verbrauchsmaterial

Produkt	Hersteller
96-Well-Polypropylenplatte	Greiner bio-one, Frickenhausen
Abdeckmatte	Sarstedt, Nümbrecht
Acetat-Klebefolie	Acetat-Klebefolie Sarstedt, Nümbrecht
Autosamplergefäße <ul style="list-style-type: none"> • mit Bördelverschluss • mit Schraubverschluss 	Varian, Darmstadt
EDTA-Monovetten	Sarstedt, Nümbrecht
Eppendorfgefäße 0,5, 1,5, 2 mL	Eppendorf AG, Hamburg
Falcon-Röhrchen 15, 50 mL)	Sarstedt, Nümbrecht
MultiScreen 96-Well-Filterplatte	Millipore, Molsheim, Frankreich
Pasteur Pipetten	Brand, Wertheim
Pipetten 10, 100, 1000 µL	Eppendorf AG, Hamburg
Pipettenspitzen	Sarstedt, Nümbrecht

11.4 Laborgeräte

Gerät	Hersteller
Heizblock dry bath FB 15103	Fisher Scientific, Illkirch, Frankreich
LC-MS/MS 1200L Triple Quadrupole MS)	Varian, Darmstadt
Orbital-Schüttler Duomax 1030	Heidolph Instruments, Schwabach
Polaris C18-Ether (50x2 mm)	Varian, Darmstadt
Prostar Autosampler	Varian, Darmstadt
Tischzentrifuge, MC6	Eppendorf AG, Hamburg
Vortexer Reax Control	Heidolph Instruments, Schwabach
Zentrifuge, Centrifuge 5415R, 5415D	Eppendorf AG, Hamburg

11.5 Computerprogramme

Programm	Version/ Hersteller
Microsoft Word	2010
Microsoft Excel	2010
SPSS	Version 21
GraphPad Prism	Version 5
Varian MS Workstation	Version 6.9, Varian

12 Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Daniel Appel für die umfassende und hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Er war mir eine außerordentliche Hilfe, sowohl bei der klinischen als auch bei der experimentellen Durchführung.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Böger für die Möglichkeit, dieses Thema unter seiner Leitung durchführen zu dürfen, und für die kontinuierliche Betreuung, die mir zuteilwurde.

Die Durchführung der Studie wurde uns erst durch Herrn Prof. Dr. Alwin Goetz, Herrn Prof. Dr. Christian Zöllner und den Mitarbeitern der Prämedikationsambulanz ermöglicht. Vielen Dank für diese enorme Unterstützung.

Zudem möchte ich mich bei der zentralen Blutentnahme, dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und der Klinik für Intensivmedizin des UKE bedanken, die bei der Gewinnung der Blutproben mitgewirkt haben.

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

Für die statistische Auswertung gilt mein Dank Frau PD Dr. Nicole Lüneburg und Dr. Daniel Appel.

Außerdem danke ich Julia Windolph für die nette Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Peter Krukenberg für seine Hilfe bei der Durchsicht und Klärung von Fragen zur Rechtschreibung und Grammatik.

Letztlich möchte ich auch insbesondere meinem Verlobten, Jonas Heinze, und meiner Familie für die liebevolle und ausdauernde Unterstützung danken.

14 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 einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: