

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



**Die Bedeutung des Asymmetrischen Dimethylarginins
zur Prädiktion der Gesamtmortalität nach erfolgreicher
kardiopulmonaler Reanimation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Conrad Friedrich Genz

aus Gardelegen

Magdeburg 2011

1 Dokumentationsblatt & Schlüsselwörter

Bibliographische Beschreibung:

Genz, Conrad Friedrich:

Die Bedeutung des Asymmetrischen Dimethylarginins zur Prädiktion der Gesamtmortalität nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation.

2011, - 103 Bl.: 11 Tabellen, 33 Abbildungen

Schlüsselwörter:

- Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)
- Kardiopulmonale Reanimation (KPR)
- Intensivstation (ITS)
- Mortalität
- Hirnschaden
- Stickstoffmonoxid (NO)

2 Inhaltsverzeichnis

1	<i>Dokumentationsblatt & Schlüsselwörter</i>	<i>ii</i>
2	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>iii</i>
3	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>v</i>
4	<i>Einführung</i>	<i>1</i>
4.1	Historische Grundlagen der Reanimation _____	1
4.2	Mortalität nach KPR _____	3
4.3	Klinische Parameter zur Prognoseeinschätzung nach KPR _____	4
4.4	Hypoxischer Hirnschaden _____	4
4.5	Biochemische Marker des hypoxischen Hirnschadens _____	5
4.6	Einsatz der therapeutischen Hypothermie nach KPR _____	6
4.7	Grundlagen des Stickstoffmonoxid-Metabolismus _____	6
4.8	ADMA und NO als Risikofaktoren in der Klinik _____	10
4.9	Studienziel _____	13
5	<i>Patienten und Methoden</i>	<i>14</i>
5.1	Retrospektive Analyse der Krankenhausmortalität nach erfolgreich durchgeführten Wiederbelebungsmaßnahmen _____	14
5.2	Prospektive Analyse der Krankenhausmortalität und eines möglichen hypoxischen Hirnschadens nach erfolgreich durchgeführten Wiederbelebungsmaßnahmen _____	15
5.3	Therapeutische Hypothermie _____	17
5.4	Beurteilung der Mortalität _____	19
5.5	Beurteilung eines hypoxischen Hirnschadens _____	20
5.6	Bestimmung der Plasma-ADMA-Spiegel _____	21
5.7	Statistik _____	24
6	<i>Ergebnisse</i>	<i>25</i>
6.1	Retrospektive Analyse der Mortalität nach erfolgreicher KPR _____	25
6.2	Prospektive Analyse der Mortalität nach erfolgreicher KPR _____	29
6.3	Therapeutische Hypothermie _____	55
7	<i>Diskussion</i>	<i>60</i>
7.1	Interner Vergleich der retro- und prospektiven Patientenkohorte _____	60

Inhaltsverzeichnis	iv
7.2 Mortalität nach KPR	60
7.3 ADMA als Mortalitätsprädiktor nach KPR	62
7.4 Vergleich der Morbidität und Mortalität in Patienten mit erhöhtem Plasma-ADMA anderer Studien	63
7.5 Vergleich mit anderen Parametern zur Mortalitätsprognose nach KPR	66
7.6 ADMA als Prädiktor eines neurologischen Defizits	66
7.7 Weitere Parameter zur Prädiktion eines neurologischen Defizits	67
7.8 Therapeutische Interventionsmöglichkeiten	68
7.9 Schlussfolgerungen	71
8 Zusammenfassung	72
9 Danksagung	74
10 Erklärung	75
11 Bildungsweg	76
12 Anlagen	77
12.1 Bogen zur Patientendatenerfassung	77
12.2 Laborwerte aller Patienten in Bezug zur Mortalität	79
13 Literaturverzeichnis	87

3 Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AFRIKA	<u>A</u> nalyse pathophysiologischer <u>F</u> unktionsparameter <u>i</u> n Bezug auf das Überleben nach <u>k</u> ardiopulmonaler Reanimation
AHA	American Heart Association
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myocardinfarkt
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASB	Assistierte spontane (Be-)Atmung
AVB	Atrioventrikularblock
BIPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMI	Körper-Massen-Index
bzw.	beziehungsweise
d	Tag
DDAH	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTN	Arterielle Hypertonie
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KKH	Krankenhaus
KPR	Kardiopulmonale Reanimation
L-NMMA	L-N-Monomethyl-Arginin
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MOV	Multiorganversagen
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxidsynthetase
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NSTEMI	Nicht-ST-Elevationsmyocardinfarkt
OR	„Odds Ratio“, Quotenverhältnis
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PRMT	Protein-Methyl-Transferase
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
QT _c	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standardabweichung
SAM	S-Adenosyl-Methionin
SAPS	vereinfachtes Punktesystem zur akuten Physiologie des Patienten
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
Sen.	Sensitivität
Sp.	Spezifität
STEMI	ST-Elevationsmyocardinfarkt
TISS	Therapeutisches Interventionspunktesystem
VF	Ventrikelflimmern
vs.	versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ZVD	Zentraler Venendruck

4 Einführung

Die ischämische Herzerkrankung ist die führende Todesursache weltweit,¹⁻⁴ bei der der plötzliche Herzstillstand für mehr als 60 % der Todesfälle bei Erwachsenen mit koronarer Herzerkrankung verantwortlich ist.⁵ Das Kammerflimmern ist der vorherrschende Rhythmus bei plötzlichem Herzkreislaufstillstand.⁶ Die einzig lebensrettende Behandlung ist eine umgehende Defibrillation und Wiederbelebung. Um die Zeit bis zum Eintreffen eines Defibrillators zu überbrücken ist eine sofortige kardiopulmonale Reanimation (KPR) durchzuführen. Hierunter versteht man die Sofortmaßnahmen nach Eintritt des plötzlichen Herzkreislaufstillstands oder Atemstillstands mit Bewusstlosigkeit, die unbedingt innerhalb der Wiederbelebungszeit begonnen werden müssen. Ziel dieser Maßnahmen ist die Aufrechterhaltung der elementaren Vitalfunktionen und damit der cerebralen und myocardialen Sauerstoffversorgung.⁷ Eine Störung der cerebralen Sauerstoffversorgung kann zu einem hypoxischen Hirnschaden führen, welcher sich negativ auf die Prognose des Patienten auswirkt.^{8;9} Die Angaben zur Mortalität streuen in der Literatur weit. So lassen sich Mortalitätsraten von 25-96 % finden.¹⁰⁻²²

Viele Studien haben gezeigt, dass erhöhte systemische ADMA-Spiegel mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vergesellschaftet sind. Es wurde gezeigt, dass das akute Koronarsyndrom²³⁻²⁶, die Niereninsuffizienz²⁷⁻²⁹, der septische Schock³⁰ bzw. ein Multiorganversagen³¹, Hypercholesterinämie³²⁻³⁴ bzw. Hyperhomocysteinämie³⁵⁻³⁷ und Insulinresistenz³⁸⁻⁴⁰ bzw. Diabetes mellitus^{34;41} mit erhöhten ADMA-Spiegeln einhergehen, bei denen stark erhöhte Werte für eine ungünstige Prognose sprechen.

4.1 Historische Grundlagen der Reanimation

Die Schilderungen von Wiederbelebungsversuchen reichen weit zurück bis circa 1500 Jahre vor Christus, als im alten Ägypten die Inversionsmethode beschrieben wurde. Sie beschreibt, wie der Patient an den Füßen aufgehängt wird und wechselnd Druck auf den Brustkorb ausgeübt wird, um der Atmung zu assistieren.⁴² Auch in der Bibel finden sich Hinweise auf Reanimationsmaßnahmen: Im alten Testament wird die Atemspende durch den Propheten Elias angedeutet.⁴³ Hebammen nutzten seit dem Mittelalter die Mund-zu-Mund-Beatmung, die 1836 Good in seinem Handbuch „The Study of

Medicine“ beschrieb.⁴⁴ In der Neuzeit kam es zu teils abstrusen Praktiken: Die „Dutch Humane Society“ empfahl 1776 unter anderem das Einblasen von Tabakrauch in das Rectum des Opfers.⁴⁵ Mit dem rasanten Fortschritt der Medizin im 20. Jahrhundert kam es auch zu einer Vielzahl wissenschaftlich belegter neuer Erkenntnisse zur Wiederbelebung. 1947 wird der erste Versuch einer Elektroschockbehandlung von Kammerflimmern langer Dauer durchgeführt, 1952 fand die erste Defibrillation im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation statt.⁴⁶⁻⁴⁸



Abbildung 1: Der erste Defibrillator von Claude Beck 1947

Safar und Kollegen belegen 1958 die Überlegenheit der Mund-zu-Mund-Beatmung gegenüber vorherigen Methoden und proklamieren diese zur Therapie der Wahl beim Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses.^{49;50} Die Wirksamkeit von externen Thoraxkompressionen in einem Tiermodell von VF wird von Kouwenhoven et.al. wenig später belegt.⁵¹ Safar kombiniert beide Methoden und zeigt, dass dies zu höheren Erfolgsraten führt. Somit schuf er die Grundlage moderner Wiederbelebungstechniken und gilt als Begründer der KPR.⁵² Neuere KPR-Techniken beinhalten die Thorax- mit zwischengeschalteter Abdomenkompression, bei der zwei Helfer abwechselnd Thorax und Abdomen komprimieren, um auf diese Weise den diastolischen Blutdruck und den Blutrückstrom aus den Viszeralorganen in der Phase der Thoraxerweiterung zu erhöhen. Klinische Studien konnten eine geringere Mortalität gegenüber einer regulären KPR für

im Krankenhaus, nicht aber für den in ambulanter Umgebung eingetretenen Herzstillstand nachweisen.^{53;54} In den aktuellen Leitlinien wird eine intermittierende Kompression des Abdomens jedoch nicht empfohlen.

Die Richtlinien zur KPR wurden entsprechend der klinischen Erfahrungen und des wissenschaftlichen Fortschritts immer weiter entwickelt. Im Jahre 2000 wurden von der ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation), ein Verbund von verschiedenen Institutionen und Fachverbänden, so zum Beispiel auch der AHA (American Heart Association) und des ERC (European Resuscitation Council) erstmalig weltweite Richtlinien zur Reanimation festlegt.⁵⁵ Die aktuellste Revision dieser Richtlinien erfolgte 2010 durch das ERC⁵⁶ sowie durch die AHA⁵⁷. Diese betonen die Qualität der Thoraxkompressionen mit einer Drücktiefe von mindestens 5 cm und einer Frequenz von mindestens 100 pro Minute. Geschulte Helfer sollen ebenfalls mit einem Zyklus von zwei Atemspenden folgend auf 30 Brustkompressionen beatmen. Eine schnellstmögliche Defibrillation ist anzustreben.

4.2 Mortalität nach KPR

Der plötzliche Herztod ist eine der führenden Todesursachen in industrialisierten Ländern.⁵⁸⁻⁶⁰ In der Literatur finden sich divergente Angaben zur Mortalität nach KPR mit dokumentierten Mortalitätsraten von 25-96 %, abhängig unter anderem davon, ob das Ereignis in ambulanter oder stationärer Umgebung auftritt.¹⁰⁻²²

In einer systematischen Untersuchung von Gemeinden in den USA wird die Häufigkeit des Auftretens des von medizinischem Personal behandelten Herzstillstandes außerhalb eines Krankenhauses auf 55 pro 100.000 Personenjahre mit einem Überleben von 8 % geschätzt, wobei Personenjahre das Produkt aus Einwohnerzahl und Jahre der Studie beschreibt.⁵⁸ In einer 2005 von Atwood et al. publizierten Metaanalyse zur Häufigkeit des Auftretens von durch medizinisches Personal behandeltem ambulanten Herzstillstand in Europa wird eine Häufigkeit von 38 pro 100.000 Personenjahren mit einem Überleben von 11 % beschrieben.¹⁰

Obwohl der plötzliche Herztod oft als ambulantes Ereignis beschrieben wird,⁶¹ ist dieser auch ein führender Grund erhöhter Morbidität und Mortalität im Krankenhaus.^{15;19;62} In den USA liegt die Überlebensrate, dokumentiert durch ein nationales KPR-Register, vor Einführung der neuen Richtlinien 2005 durch die AHA bei 17 %.¹⁹ Eine aktuelle Studie, welche die Mortalität vor und nach Einführung der aktualisierten Richtlinien vergleicht,

zeigt eine deutlich höhere Überlebenschance unter Anwendung der neuen Richtlinien (17,5 vs. 28 %).⁶³

4.3 Klinische Parameter zur Prognoseeinschätzung nach KPR

1981 wurde von Eisenberg et al. der ACLS-Score zur Überlebensvorhersage von außerhalb des Krankenhauses eingetretenem Herzstillstand eingeführt. Dieser bedient sich der Informationen, die dem medizinischen Personal vor Ort frei verfügbar sind: A – Arrest (=Stillstand) beobachtet, C – cardialer Rhythmus, L – Laienreanimation und S – Schnelle (Zeit bis zum Eintreffen von medizinischem Personal).¹⁸ Haukoos et al. zeigen aber an einer 754 Patienten starken Gruppe, dass der ACLS-Score sehr schlecht zur Vorhersage des Verlaufs nach einer KPR geeignet ist. Nur 4 % dieser Patienten überleben, während der Score ein Überleben von 18 % vorhersagt.²²

De-la-Chica et al. beschreiben Parameter, welche bei einer KPR während eines stationären Aufenthaltes nach einer multivariaten Analyse starke Prädiktoren der Mortalität seien: Verabreichung jeglicher Dosis von Adrenalin sowie die Dauer der KPR-Bemühungen. Protektive Faktoren seien ihnen zufolge ein Kammerflimmern bzw. eine pulslose Kammertachykardie als initialer Rhythmus sowie ein durch einen Arzt beobachteter Herzstillstand. In einer 203 Patienten umfassenden Kohorte errechnen sie ein Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus von 23,15 %.⁶⁴

Bei einer systematischen Durchsicht der aktuellen Erkenntnislage nennen Wijdicks et al. folgende klinische Auffälligkeiten als sichere prognostische Marker für einen ungünstigen Verlauf in komatösen Überlebenden nach KPR aufgrund eines Herzstillstandes: beidseitiger Ausfall der Pupillenreaktion und des Kornealreflexes, ausbleibende motorische Reaktion auf Schmerz, generalisierte Myoklonien innerhalb der ersten 24 Stunden nach KPR und beidseitiger Ausfall der kortikalen somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP).⁶⁵

4.4 Hypoxischer Hirnschaden

Ein hypoxischer Hirnschaden ist einer der Hauptgründe der hohen Mortalität aber auch der Morbidität nach KPR.^{8;9} Bassetti et al. zufolge zeigen nur etwa 20 % der Patienten ein Jahr nach erfolgter KPR in stationärer Umgebung eine gute neurologische Erholung, während 80 % versterben oder sich anschließend im Zustand eines apallischen

Syndroms befinden.⁶⁶ Unter ambulanten Bedingungen überleben nur 10 % ohne Hirnschaden.⁶⁷ Während eines Herzstillstandes bzw. eines kardiogenen Schockes sind alle Organe, besonders auch Leber und Niere durch Schäden von einer Hypoxie aufgrund der fehlenden Perfusion gefährdet. Das Gehirn ist jedoch das empfindlichste Organ, da es für die Bereitstellung der benötigten Energie komplett an die Oxidierung von der aus dem Blut extrahierten Glukose angewiesen ist. Obwohl es nur 2 % des Körpergewichts ausmacht, erhält es so etwa 20 % des Herzminutenvolumens.⁶⁸ Bei ausbleibender Energieversorgung können Ionengradienten nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es folgt der Zelluntergang.

4.5 Biochemische Marker des hypoxischen Hirnschadens

In den letzten Jahren gab es viele Versuche, einen eventuellen Hirnschaden in komatösen Patienten nach überlebtem Herzstillstand einzuschätzen.^{66;69-74} Die meisten Untersuchungen haben jedoch bedeutende Limitationen. Frühe neurologische und elektrophysiologische Einschätzungen sind nicht im Stande, einen möglichen Hirnschaden und die Mortalität nach KPR abzuschätzen.⁷⁵ Neuere Studien konzentrieren sich daher auf biochemische Marker des hypoxischen Hirnschadens.⁷⁶⁻⁷⁸ Für den idealen Marker einer Hirnverletzung sollte eine Freisetzung nur aus Neuronen oder Glia nachgewiesen worden sein. Dies trifft weder für die neuronenspezifische Enolase (NSE), ein Isoenzym der Enolase der Glykolyse,⁷⁹ noch für das Protein S-100B, ein Protein niedrigen Molekulargewichts mit calciumbindender Aktivität und Beteiligung an der Regulation intrazellulärer Prozesse, zu. Reisinger et al. weisen aber mit dem NSE einen hoch spezifischen, wenn auch nur moderat sensitiven Parameter für die Wahrscheinlichkeit eines persistierenden Komas in Patienten nach KPR nach.⁸⁰ Bei Zandbergen et.al. haben alle Patienten mit einem NSE-Wert über 33 ng/ml an Tag eins bis drei nach KPR ein schlechtes Outcome entsprechend Tod, persistierender Bewusstlosigkeit oder schwerer Behinderung.⁸¹

Aufgrund einer biologischen Halbwertszeit von etwa zwei Stunden sprechen konstant erhöhte Serumwerte des Proteins S-100B für eine Freisetzung aus geschädigtem Hirngewebe.⁸² So zeigten sich bei 21 von 26 Patienten mit einem ischämischen Infarkt der Arteria cerebri media, aber in keinem der Kontrollpatienten, erhöhte Serumwerte mit einem Maximum nach zwei bis drei Tagen nach dem Infarkt.⁸³

4.6 Einsatz der therapeutischen Hypothermie nach KPR

Schon seit über 50 Jahren ist der Nutzen der induzierten Hypothermie nach KPR Gegenstand wissenschaftlicher Forschungen.⁸⁴ Nach viel versprechenden Studien an Tieren^{85;86} wurden 2002 die ersten randomisierten prospektiven klinischen Studien zur Hypothermie bei Patienten nach Herzstillstand veröffentlicht.^{11;12} In diesen wurde für 12 bzw. 24 Stunden auf eine Zieltemperatur von 32 - 34 °C gekühlt. Bei Bernard et al. überlebten 49 % der mit Hypothermie behandelten Patienten gegenüber 26 % der normothermen Patienten mit gutem Ergebnis, was einer Entlassung nach Hause oder in eine Rehabilitationseinrichtung entspricht. Diese Ergebnisse werden von der HACA-Studie (Hypothermia after Cardiac Arrest), in der 55 % der gekühlten Patienten gegenüber 39 % der Patienten mit Standardtherapie mit gutem neurologischen Ergebnis überlebten, noch übertroffen.¹²

Diese guten Ergebnisse liegen nicht zuletzt aber auch an den sehr engen Einschlusskriterien dieser Studien: zugelassen wurden beispielsweise nur Patienten, bei denen sich Kammerflimmern bzw. eine Kammertachykardie als zugrunde liegender Rhythmus fand und bei denen es nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation keinen Hinweis auf einen kardiogenen Schock gab.

Im Jahr 2003 nahm die ILCOR die Empfehlung zur Anwendung der Hypothermie bei reanimiertem Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses auf. Falls der initiale Rhythmus Kammerflimmern (VF) war, soll auf 32 bis 34 °C für 12 bis 24 Stunden gekühlt werden. Seit November 2005 sind diese Empfehlungen auch in die ERC-Richtlinien mit aufgenommen worden.

4.7 Grundlagen des Stickstoffmonoxid-Metabolismus

Im Jahre 1998 erhielten Furchgott et.al. den Nobelpreis für Medizin für ihre Entdeckung, dass das von Endothelzellen hergestellte Stickstoffmonoxid (= NO = EDRF = Endothelialer Relaxierender Faktor) essentiell für eine intakte Endothelfunktion ist.⁸⁷ Mit Hilfe des Enzyms Stickstoffmonoxidsynthetase (NOS) wandeln diese Zellen die Aminosäure L-Arginin um in NO und L-Citrullin. Das produzierte NO wird in das Gefäßlumen und an die benachbarten glatten Muskelzellen abgegeben⁸⁸, in denen es verschiedene Aufgaben hat. In den Gefäßmuskelzellen führt NO zu einer Erhöhung des sekundären Botenstoffes cGMP (zyklisches

Guanosinmonophosphat), was mit einem Abfall der intrazellulären Calciumkonzentration verbunden ist, woraufhin es anschließend zur Relaxation der Gefäßwandmuskulatur mit entsprechender Vasodilatation kommt. Außerdem hemmt NO die Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand.⁸⁹ Im Gefäßlumen hemmt es die Plättchenaggregation, die Monozytenadhäsion und -infiltration. Neben einer Hemmung der Thrombusbildung wird so auch die Einlagerung von oxidiertem LDL und die damit verbundene Entstehung und Progression von artherosklerotischen Läsionen verhindert.^{89;90} Die Expression und Aktivität der endothelialen NOS unterliegen einer fein gesteuerten Regulation. Scherkräfte durch den Blutfluss⁹¹, verringertes Angebot des Substrates L-Arginin sowie von NOS Co-Faktoren (Tetrahydrobiopterin) führen zu einer verminderten NO-Produktion. Andererseits kann die endotheliale NOS auch durch L-Arginin-Analoga wie ADMA (Asymmetrisches Dimethylarginine) inhibiert werden.

4.7.1 ADMA – Asymmetrisches Dimethylarginin

ADMA (siehe Abbildung 2) ist eine natürlich vorkommende Aminosäure, die im Plasma sowie in verschiedenen Geweben anzutreffen ist. 1992 wurde erstmalig die Wichtigkeit von ADMA als endogener Inhibitor der NOS und damit der endothel-abhängigen Vasodilatation in vitro durch Vallance et al. beschrieben.⁹²

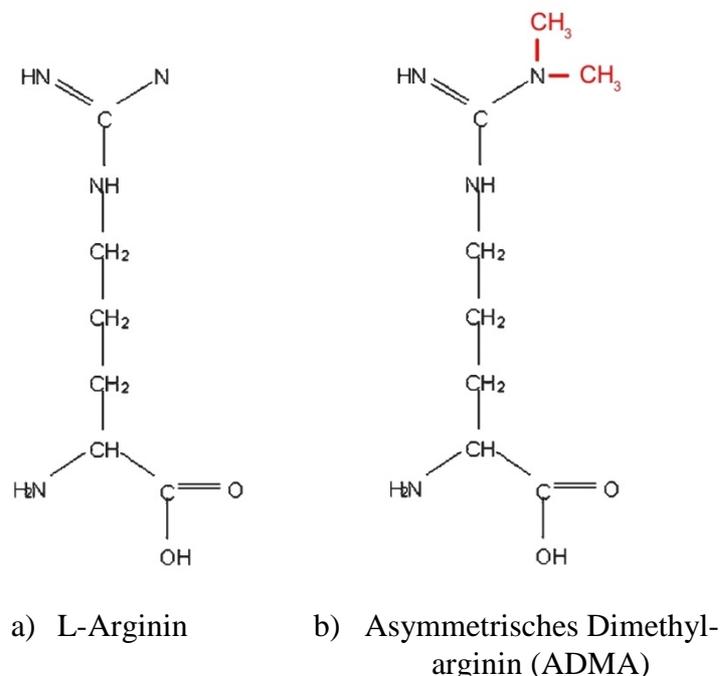


Abbildung 2: Strukturformeln der semi-essentiellen Aminosäure und NO-Vorstufe L-Arginin (a) und des durch zweifache Methylierung (rot hervorgehoben) der tertiären Aminogruppe des L-Arginins entstandenen ADMAs (b).

ADMA ist weiterhin ein viel beforschtes Molekül (26.10.2010: 1302 Einträge in PubMed bei Suche nach „Asymmetric dimethylarginine“) und gilt als etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten. Ein Autor bezeichnet es sogar als „The Über Marker?“.⁸⁹

4.7.2 ADMA-Synthese

Der menschliche Organismus produziert durchschnittlich etwa 300 µmol ADMA pro Tag.⁹³ Erster Schritt in der Synthese von ADMA ist eine posttranslationale Modifizierung von Arginin-Resten einer Vielzahl von spezifischen Proteinen, die vorrangig im Zellkern gefunden werden.⁹⁴ Diese Modifizierung im Sinne einer Methylierung wird von spezifischen Enzymen, den Protein-Methyl-Transferasen (PRMT), katalysiert, wobei erwähnenswert ist, dass nur proteingebundene L-Arginin-Reste und keine freien Aminosäuren als Substrat dienen (siehe Abbildung 3).⁹⁵⁻⁹⁷ Es sind elf PRMT-Gene bekannt⁹⁸, von denen die PRMT-Gene eins bis vier, sechs und acht zum Typ I der Methyltransferasen gehören und eine asymmetrische Dimethylierung katalysieren, während Gene fünf, sieben und neun zum Typ II gehören und eine symmetrische Dimethylierung katalysieren und somit Vorstufen des symmetrischen (SDMA) und nicht des asymmetrischen (ADMA) Dimethylarginins synthetisieren. Beide Typen sind in der Lage, monomethylierte Argininreste herzustellen, welche nach Proteolyse zu L-N-Monomethyl Arginin (L-NMMA) werden.^{95;99-102} S-Adenosyl-Methionin (SAM), seinerseits von L-Methionin methyliert, dient als Methylgruppendonator in den PRMT-vermittelten Reaktionen und reagiert zu S-Adenosylhomocystein. Durch Proteolyse der methylierten Proteine entstehen dann ADMA, SDMA und L-NMMA, die frei von den Zellen abgegeben werden.⁹⁵ ADMA und L-NMMA sind in der Lage, die NOS zu inhibieren. SDMA kann dies dagegen nicht.⁸⁹ Da die Plasma-Konzentration von ADMA 10-fach höher ist als die seines monomethylierten Abkömmlings⁹² konzentrieren sich die meisten Studien wie auch die vorliegende Arbeit auf die erstgenannte Substanz.

4.7.3 ADMA-Abbau

ADMA wird hauptsächlich durch das für ADMA hochspezifische Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) zu Citrullin und Dimethylamin abgebaut.¹⁰³ DDAH ist ein im Körper weit verbreitetes Enzym¹⁰⁴⁻¹⁰⁷, welches wiederum

in zwei Isoformen auftritt. DDAH Typ I findet sich überwiegend in Geweben mit neuronaler NOS während Typ II in Geweben mit endothelialer NOS vorherrscht.^{104;108} DDAH ist wegen seiner Sulfhydryl-Gruppe eines Cysteinrests im aktiven Zentrum sehr sensibel gegenüber oxidativem Stress. Eine beeinträchtigte Aktivität dieses Enzyms scheint der zentrale Mechanismus zu sein, durch den die diversen kardiovaskulären Risikofaktoren den NOS-Weg unterbrechen. ADMA wird aber auch in geringeren Mengen im Urin gefunden. Wird ADMA intravenös gespritzt, so werden 5,1% unverändert renal ausgeschieden.⁹⁷

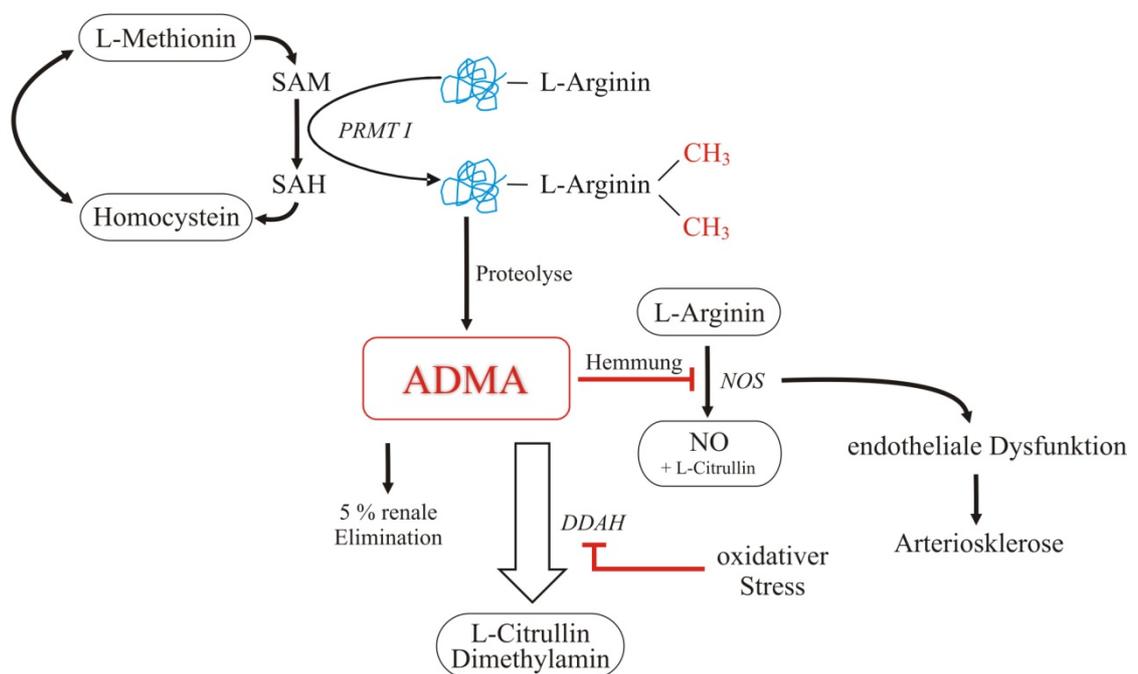


Abbildung 3: Schematische Übersicht der Reaktionswege des ADMA-Metabolismus. Durch die Protein-Methyl-Transferase I (PRMT I) werden an Proteine gebundene Argininreste asymmetrisch methyliert. Als Methylgruppenspendor dient S-Adenosyl-Methionin (SAM), welches zu S-Adenosylhomocystein (SAH) demethyliert wird. Durch Proteolyse kommt es zur Freisetzung des ADMA und zu dessen Nachweisbarkeit im Plasma. ADMA fungiert nun als kompetitiver Inhibitor der Stickstoffmonoxid-synthetase (NOS). Die verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) führt zu endothelialer Dysfunktion und folgend zur Arteriosklerose. Die ADMA-Elimination erfolgt überwiegend über einen enzymgesteuerten (Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase = DDAH) Abbau zu L-Citrullin und Dimethylamin. Oxidativer Stress hemmt dieses Enzym. Nach Boger et al.¹⁰⁹ plus eigene Erweiterungen.

4.8 ADMA und NO als Risikofaktoren in der Klinik

4.8.1 Akutes Koronarsyndrom (AKS) und koronare Herzerkrankung

Lu et al. bestimmten die ADMA-Spiegel bei Patienten, die aufgrund einer Angina pectoris Symptomatik und positivem Belastungstest eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) erhielten. Ihnen zufolge ist ein erhöhter Wert ein unabhängiger Prädiktor für ein ungünstiges kardiovaskuläres Ereignis in diesen Patienten. Das relative Risiko von Patienten in der obersten Tertile gegenüber denen in der niedrigsten Tertile beträgt ihnen zufolge 5,3; KI [2,2 – 12,9]. Außerdem stellt der ADMA-Wert der Patienten in der 3. Tertile einen signifikanten Risikofaktor für den folgenden Tod oder einen nicht tödlichen Myocardinfarkt dar.²⁵

Den Ergebnissen von Krempl et al. zufolge haben Patienten mit instabiler Angina pectoris ein signifikant höheres ADMA als solche mit stabiler Angina pectoris. Sechs Wochen nach erfolgter PTCA hatten Patienten mit initial instabiler Angina Pectoris ohne weiteres kardiovaskuläres Ereignis in dieser Zeit einen deutlichen ADMA-Abfall. Patienten, die ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis hatten, zeigten keine verminderten ADMA-Werte. Auch zeigten sich signifikant höhere ADMA-Spiegel bei Patienten mit Herzkranzgefäßerkrankungen (KHK) im Gegensatz zu solchen ohne KHK.²⁴ Damit bestätigen sie die Erkenntnisse von Lu et al., welche ADMA als Marker für eine KHK schon zwei Jahre zuvor beschrieben.¹¹⁰

Auch Bae et al. zeigten einen höheren ADMA-Spiegel bei Patienten mit AKS verglichen mit altersangepassten Normalpersonen. Sie konnten auch zeigen, dass es zu einem drastischen ADMA-Abfall nach zwei Wochen medizinischer Therapie kommt.²³

Analog zur Angina pectoris und zum akuten koronaren Syndrom konnte auch beim akuten Myocardinfarkt (AMI) eine signifikante ADMA-Erhöhung gegenüber altersangepassten Kontrollpersonen festgestellt werden.²⁶

4.8.2 Die Rolle des NO im kardiogenen Schock

Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass ein Überschuss an NO eine Rolle in der Pathogenese des kardiogenen Schocks spielt.¹¹¹ Während die konstitutive Expression der endothelialen Isoform der NOS geringe und protektive Mengen NO produziert, werden größere Mengen durch eine induzierbare NOS (iNOS), welche in einer Vielzahl von Zellen als Antwort auf entzündliche Stimuli exprimiert wird, synthetisiert.¹¹²

Verletzungen des Myocards führen über die Expression von proinflammatorischen Zytokinen zu einer gesteigerten iNOS Synthese und somit zur Erzeugung von potentiell toxischen Mengen des NO, so zum Beispiel beim durch einen kardiogenen Schock komplizierten akuten Herzinfarkt.¹¹¹ Auch bei einer akuten, experimentell erzeugten Herzinsuffizienz bei Hunden lassen sich erhöhte Mengen an NO in den Koronararterien messen.¹¹³ Diese steuern potentiell zur Hypotension und zu einer verminderten Herzleistung im kardiogenen Schock durch eine herabgesetzte Myocardkontraktilität,^{114;115} durch Gefäßerweiterungen¹¹⁶ und durch ein vermindertes Ansprechen auf endogene Katecholamine¹¹⁶ bei.

4.8.3 Septischer Schock und Multiorganversagen

Nach O'Dwyer et al. sind die Schwere eines Organversagens, Entzündungen und das Vorhandensein einer frühen Schocksymptomatik in Patienten mit schwerer Sepsis mit erhöhten ADMA-Werten verbunden. Am Tag eins nach Aufnahme auf die Intensivstation war der ADMA-Spiegel auch assoziiert mit dem Bedarf an Vasopressoren und mit den „Sequential Organ Failure Assessment scores“. Des Weiteren beschreiben sie den Einfluss des Polymorphismus des DDAH II Gens auf den generellen ADMA-Spiegel, wobei das Allel mit Guanin in Position 449 ein minderaktives Enzym mit entsprechend höheren Werten hervorbrachte.³⁰ Nijveldt und Kollegen führten eine Studie an schwer erkrankten Patienten einer Intensivstation mit klinischen Anzeichen für das Versagen von mehr als zwei Organen durch und fanden heraus, dass der ADMA-Spiegel ein unabhängiger Marker für das Leberversagen ist. 40 % der Patienten verstarben, wobei ADMA der stärkste Prädiktor für den Tod auf der Intensivstation darstellt (17-fach erhöhtes Risiko auf Tod für Patienten mit ADMA Werten im obersten Quartil). Somit ist ADMA ein starker und unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität, wobei ein Leberversagen starken Einfluss auf den ADMA-Spiegel hat.³¹

4.8.4 Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind die Plasma-ADMA-Spiegel stark positiv korreliert mit der Intima-Media-Dicke der Carotis¹¹⁷, mit linksventrikulärer Hypertrophie¹¹⁸ und mit kardiovaskulären Komplikationen und der Sterblichkeit²⁹.

Außerdem haben Personen mit einer diabetischen Nephropathie (bei Diabetes Typ I) ein höheres ADMA als Menschen desselben Stoffwechsellleidens mit Normoalbuminurie.¹¹⁹ ADMA wird des Weiteren als Prädiktor für das Fortschreiten renaler Fehlfunktionen bis hin zu Dialyse und Tod bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz angesehen.^{27;28} Die Wirkung von ADMA wird auf zwei Mechanismen zurückgeführt: 1. der blutdruck- und proteinurieabhängige Effekt von ADMA und 2. der direkte Effekt von ADMA auf die kleinen Blutgefäße der Niere. Durch eine Behinderung der Angiogenese kommt es zu einem Verlust peritubulärer Kapillaren und zu einer tubulointerstitiellen Fibrose.¹²⁰

4.8.5 ADMA und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es konnten Interaktionen zwischen dem ADMA-Spiegel und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren gefunden werden. Klinische Studien zeigten so zum Beispiel signifikant höhere ADMA-Werte in Patienten mit Diabetes mellitus Typ I³⁴ und Typ II⁴¹. Stühlinger et al. zeigten eine positive Korrelation zwischen der Plasma-ADMA-Konzentration und der Beeinträchtigung der insulinvermittelten Glucoseverwertung.³⁹ Lin et al. fanden heraus, dass die DDAH-Aktivität in glatten Gefäßmuskelzellen und menschlichen Endothelzellen, die einer hohen Glucosekonzentration ausgesetzt sind (25,5 mmol/l), signifikant vermindert ist.

Weiterhin zeigte sich in Tierversuchen, dass Kaninchen, denen viel Cholesterin gefüttert wurde, erhöhte ADMA-Spiegel hatten.^{33;121} Diese Tiere entwickelten eine endotheliale Dysfunktion, zeigten nach nur wenigen Wochen Zeichen der Artherosklerose und es wurde nachgewiesen, dass der ADMA-Spiegel umgekehrt proportional zur NO-Produktion war.³³ Diese Korrelation zwischen Cholesterin und ADMA wurde auch bei Menschen beobachtet.³⁴

Da die Stoffwechselwege von Homocystein und ADMA eng verknüpft sind, wundert es nicht, dass es Hinweise auf ADMA-vermittelte endotheliale Dysfunktion bei Hyperhomocysteinämie gibt.^{35;37} Homocystein führt über eine Behinderung der Proteinfaltung zum beschleunigten Proteinabbau und somit zu erhöhtem Anfall an ADMA. Weiterhin wird die DDAH-Aktivität auch durch Homocystein inhibiert.^{36;122}

4.9 Studienziel

Wie oben dargestellt ist ein erhöhter ADMA-Spiegel mit einer gesteigerten kardiovaskulären Morbidität als auch Mortalität verbunden. Bisher fehlt ein Beleg dafür, dass ADMA auch Prädiktor der Mortalität nach erfolgter Reanimation aufgrund eines kardiovaskulären Herzstillstandes ist.

Ziel dieser prospektiven Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die Bestimmung von ADMA eine Prädiktion des Überlebens und eines neurologischen Defizits nach primär erfolgreicher KPR erlaubt. Zudem erfolgen retrospektive Analysen als Kontrolle zur Beurteilung der Mortalität nach KPR. Außerdem wird ein eventueller Einfluss der milden therapeutischen Hypothermie auf die Mortalität, auf ein mögliches neurologisches Defizit und auf das Verhalten des ADMA untersucht.

5 Patienten und Methoden

Alle an der Untersuchung teilnehmenden Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 Jahre oder älter und wurden auf die Intensivstation (ITS) des Universitätsklinikums Magdeburg eingewiesen. Einschlusskriterien für unsere Studie waren eine primär kardiovaskuläre Ursache einer kardiopulmonalen Reanimation (KPR), die sowohl unter ambulanten, als auch unter stationären Bedingungen stattgefunden hatte, sowie die Rückkehr einer spontanen Zirkulation.

Eine primär kardiale Ursache wurde vermutet, sofern eindeutig nicht kardiovaskulär bedingte Ursachen wie Traumata, schwere Blutungen, schwere Sepsis bzw. septischer Schock, neurologische Primärerkrankungen, Leberinsuffizienz bzw. Leberzirrhose, Ertrinken, Drogenintoxikation, Asphyxie oder jede weitere nicht kardiale Ursache durch den verantwortlichen Arzt ausgeschlossen wurde. Die Untersuchungen umfassen einen retrospektiven und einen prospektiven Teil.

5.1 Retrospektive Analyse der Krankenhausmortalität nach erfolgreich durchgeführten Wiederbelebensmaßnahmen

Für die retrospektive Begutachtung wurden die Akten aller Patienten, die in der Zeit von Januar 2006 bis Juli 2006 reanimiert wurden und den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen, aufgearbeitet. Wenn nötig wurden zusätzlich auch die elektronische Fieberkurve oder das Notarztprotokoll herangezogen. In die Auswertung wurden 31 Patienten, unter ihnen 10 Frauen, einbezogen.

Erfasst wurden:

- Reanimationsursache, -dauer, -ort (KPR in ambulanter Umgebung oder in der Universitätsklinik)
- Initialer Herzrhythmusbefund (Asystolie, Kammertachykardie [VT] bzw. Kammerflimmern [VF])
- Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, Entlassungseinrichtung (Rehabilitationseinrichtung, Pflegeheim, Häuslichkeit)
- Todesursachen

- Beatmungspflichtigkeit, Tracheotomie, Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) bei Entlassung
- Ersthelfer-KPR bei außer Haus Reanimierten
- Basisrisikofaktoren (Diabetes mellitus [DM], arterielle Hypertonie [HTN])
- Dialysepflichtigkeit

5.2 Prospektive Analyse der Krankenhausmortalität und eines möglichen hypoxischen Hirnschadens nach erfolgreich durchgeführten Wiederbelebensmaßnahmen

Vom 1. August 2006 bis zum 30. April 2007 beobachteten wir 38 konsekutive Patienten (25 Männer / 13 Frauen). Zur Erfassung der Patienten- und Reanimationsdaten wurde ein Bogen (siehe Anlage 12.1) benutzt, der in Rücksprache mit den reanimierenden Ärzten bzw. nach Notarztprotokoll und zusätzlich mit Befragung der Angehörigen ausgefüllt wurde.

Erfasst wurden:

- Zeit und Ort der Reanimation, KPR-Dauer, initialer Herzrhythmus, Anzahl der Elektro-Schocks, Laienreanimation bei KPR in ambulanter Umgebung
- Medikamente unter KPR: Gesamtdosis von Suprarenin, Amiodaron, Atropin, Bikarbonat; Anzahl der Patienten, die Dormicum, Fentanyl, Ketamin und Disoprivan erhalten haben
- Initialer Glasgow-Coma-Scale (GCS)
- Analyse des ersten 12 Kanal-Oberflächen-EKGs
- therapeutische Maßnahmen: Beatmungspflichtigkeit, Tracheotomie, Bypass, Stent, Thrombolyse, Nierenersatztherapie, Gastroskopie, Koloskopie, Schrittmacher,
- Komplikationen: Sepsis, Pneumonie, Multiorganversagen (MOV)
- Vorerkrankungen: Koronare Herzkrankheit (KHK), Vitien, Myocardinfarkt, Insult, pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- Vorherige Herzinterventionen/-operationen: Klappenersatz, Perkutane koronare Intervention (PTCA), Bypass
- Risikofaktoren: DM, HTN, Hyperlipoproteinämie (HLP), Nikotin- und Alkoholkonsum

- Überleben bis Entlassung aus dem Krankenhaus, Entlassungseinrichtung (Rehabilitationseinrichtung, Pflegeheim, Häuslichkeit)
- Anzahl der Tage auf der Intensivstation
- Beatmungspflichtigkeit, Tracheotomie, PEG bei Entlassung
- Ersthelfer-KPR bei KPR in ambulanter Umgebung
- Einschätzung eines möglichen hypoxischen Hirnschadens
- Todesursachen

Alle Patienten wurden entsprechend ihrer klinischen Situation behandelt. Um den mittleren arteriellen Blutdruck über 60 mmHg zu halten, wurden wenn nötig auch Katecholamine intravenös appliziert. Eine zunächst bei allen Patienten durchgeführte mechanische Beatmung sicherte eine Sauerstoffsättigung von über 90 % und einen pH-Wert zwischen 7,35 und 7,45. Zur Erhebung der Parameter wurde auf dem Stationscomputer ein eigenes Studienprotokoll (AFRIKA = Analyse pathophysiologischer Funktionsparameter in Bezug auf das Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation) angelegt, welches folgende Parameter erfasst:

Labor:

- *bei Aufnahme und täglich bis Tag vier:* ADMA, Arginin, Nitrat, Nitrit, neuronenspezifische Enolase (NSE), Protein S-100B, Cystatin C, Troponin T
- *bei Aufnahme und täglich bis Tag zehn:* Creatinkinase (CK), CK-MB, C-reaktives Protein, Quick, Creatinin, Harnstoff, Bilirubin, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase (ASAT/ALAT), Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl

Beatmungsparameter:

- *unmittelbar und alle vier Stunden innerhalb der erste 24 Stunden, dann Minimal- und Maximalwert täglich bis zur Extubation:* Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck, pH-Wert, Fi-O₂ (inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck)
- *bei Aufnahme und täglich bis Tag zehn:* Beatmungsmodus (spontan, assistierte Beatmung [ASB], Beatmung mit biphasisch positivem Atemwegsdruck [BIPAP])

Parameter zur Physiologie:

- *unmittelbar, dann tägl. alle vier Stunden:* Temperatur

- *unmittelbar und Tagesmittelwert*: Zentraler Venendruck (ZVD)
- *täglich*: Sedierung (sediert/nicht sediert), künstliche Ernährung (enteral/parenteral), SAPS (vereinfachtes Punktesystem zur akuten Physiologie des Patienten), Einfuhr/Ausfuhr-Bilanz
- *mittlere Menge pro Stunde*: Urinausscheidung

Weiteres:

- *täglich*: Therapeutisches Interventionspunktesystem (TISS)
- *mittlere Dosis pro Stunde*: intravenös verabreichtes Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin

Zur Bestimmung oben genannter Standardlaborparameter durch das Institut für Klinische Chemie unserer Universität sind den Patienten täglich, im Rahmen des Routinelabors, Proben venösen Blutes entnommen worden. Ein K2-EDTA-haltiges Probenröhrchen wurde an das Institut für klinische Pharmakologie der Universität Magdeburg weitergeleitet. Hier erfolgte die Bestimmung von ADMA, Arginin, Nitrat und Nitrit. Die Messung des ADMA-Plasmaspiegels erfolgte nach unten beschriebener Methode (siehe Kapitel 5.6). Nitrat und Nitrit wurden per Gaschromatographie und anschließender Massenspektrometrie simultan bestimmt.¹²³

5.3 Therapeutische Hypothermie

Um einen Anhalt für die Aussagekraft der ADMA-Werte bei therapeutisch unterkühlten Patienten zu haben, wurden vom 01. Mai 2007 bis zum 29. Februar 2008 zusätzlich acht Patienten, unter ihnen zwei Frauen, mit stabilem Kreislauf sofort nach Reanimation für 24 Stunden auf eine Zieltemperatur von 34 °C gekühlt. Zum Einsatz kamen anfangs Kühldecken, später das CoolGard3000™-Katheterkühlssystem. Neben dem Temperaturverlauf während der Kühl- und Wiederaufwärmphase wurde bei diesen Patienten ADMA, Arginin, Nitrat, Nitrit und Creatinin bestimmt.

5.3.1 Katheterkühlssystem

Bei drei von acht unserer Hypothermiepatienten benutzten wir das „CoolGard3000“™ System. Dies ist ein endovaskuläres Kühlssystem, bei dem ein Ballonkatheter in eine

zentrale Vene inseriert wird, der das vorbeifließende Patientenblut mittels geschlossenem internen Kreislauf temperaturregulierter Kochsalzlösung (0 bis 42° C) kühlt.¹²⁴ Mit diesem Gerät ist man in der Lage die Patiententemperatur mit maximaler Kühl- bzw. Wärmerate (1,5-2 °C pro Stunde mit dem „Icy“™ Katheter¹²⁵, siehe Abbildung 4) bis hin zu Schritten von 0,05 °C pro Stunde zu kontrollieren.¹²⁴ Zur Verfügung stehen zwei verschiedene Katheter: der oben genannte „Icy“™ für maximale Kühlleistung mit zwei Kühlballons und einem Infusionslumen¹²⁵ und der „CoolLine“™ Katheter mit drei Ballons und zwei bzw. drei Infusionslumina.¹²⁶ Das „CoolGard3000“™ System ist in der Lage, die Patienten-Temperatur innerhalb von 0,3 °C exakt zu halten.¹²⁷

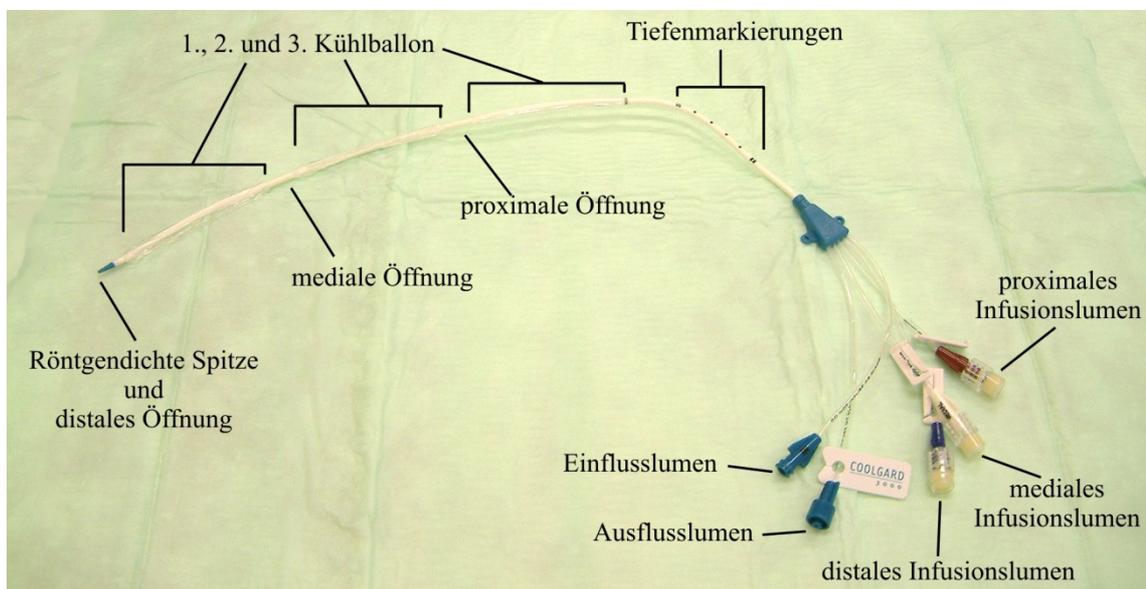


Abbildung 4: „CoolLine“™ Katheter. Zur Positionierung des Katheters dienen die röntgendichte Spitze und proximale Tiefenmarkierungen. Temperierte Kochsalzlösung strömt in einem geschlossenen Kreislauf durch das Einflussumen in die drei Kühlballons. Mit dem vorbeifließenden Blut findet dann der Tempuraustausch statt, ehe sie durch das Ausflussumen wieder in das „CoolGard3000“™-System fließt. Zwischen den Kühlballons sowie am distalen Ende finden sich drei Öffnungen der jeweiligen Infusionslumina.

5.3.2 Kühlkurve

Abbildung 5 entstammt einem dem CoolGard3000™-System beiliegenden Makro für Microsoft Excel®. Schließt man das Gerät mit einem passenden Kabel an ein Notebook an, können sämtliche Parameter des Gerätes sowie die Patiententemperatur in Bezug auf die Zeit ausgelesen und anschließend graphisch dargestellt werden. Man sieht, dass der

Patient (rote Linie) nach circa viereinhalb Stunden die Zieltemperatur (türkisfarbene Linie) erreicht hat und nach 24 Stunden wieder erwärmt wurde. Die blau gestrichelte Kurve entspricht der Temperatur des Kühlmittels, die schwarze Linie markiert die Betriebszustände „An“ und „Standby“.

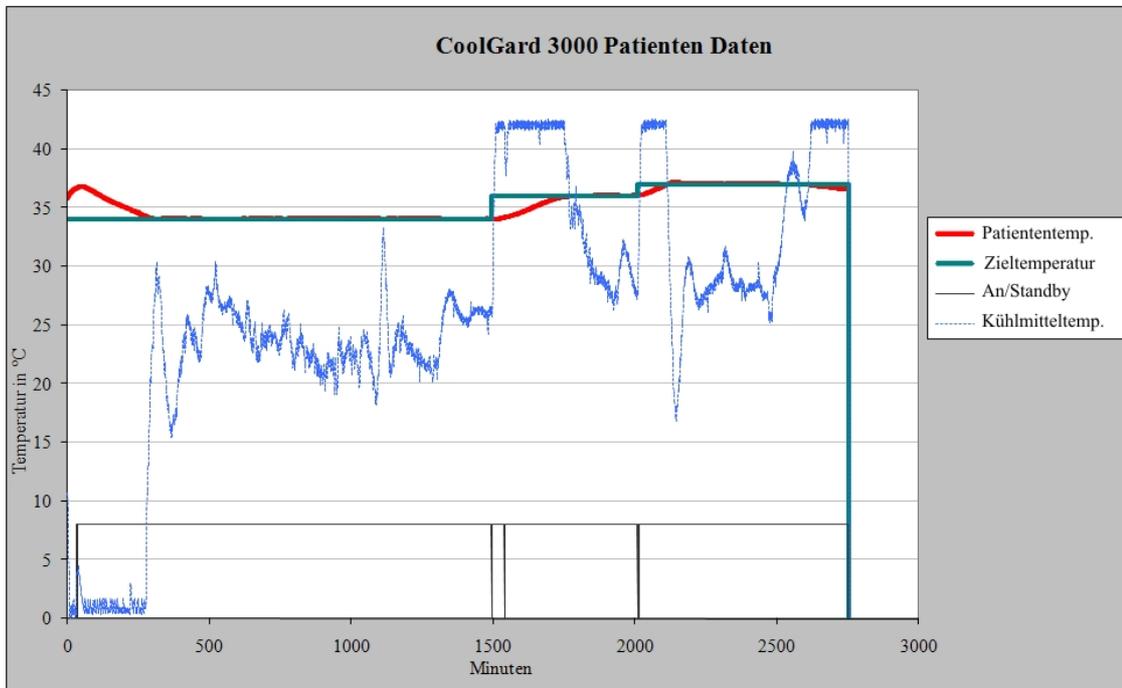


Abbildung 5: Temperaturverlauf bei Patient mit endovaskulärer Kühlung unter Benutzung des „CoolGard 3000“™-Kühlsystems und Verwendung eines Kühlkatheters „CoolLine“™. Die Patiententemperatur bei Anschluss des Gerätes beträgt 37 °C. Mit maximaler Leistung, erkennbar an der Temperatur des Kühlmittels (blau gestrichelte Linie) bei ein bis zwei Grad Celsius, wird der Patient auf die Zieltemperatur (grüne Linie) von 34 °C gekühlt, die nach etwa vier Stunden erreicht ist. Nach 24 Stunden erfolgt die aktive Wiedererwärmung mit Kühlmitteltemperaturen um 42 °C.

5.4 Beurteilung der Mortalität

Die fortlaufende Datenerfassung erfolgte bis zum Ableben eines Patienten bzw. bis zur Verlegung von der Intensivstation auf eine Normalversorgungsstation. Der Patient wurde auch hier weiter beobachtet und eine mögliche Todesfolge und deren Ursache dokumentiert. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte weiterhin eine Registrierung der Entlassungseinrichtung (Häuslichkeit, neurologisches Rehabilitationszentrum, Pflegeheim).

5.5 Beurteilung eines hypoxischen Hirnschadens

Das mögliche Vorliegen eines hypoxischen Hirnschadens nach überlebter KPR wurde anhand der Cerebral Performance Categories Skala¹²⁸ (CPC) bestimmt. Hiernach werden fünf verschiedene Kategorien, die in Tabelle 1 dargestellt sind, differenziert. Zur vereinfachten Darstellung und Auswertung werden die fünf Kategorien im Rahmen der Untersuchung zu zwei Gruppen zusammengefasst. Auf der einen Seite die ohne wesentliche neurologische Defizite überlebenden Patienten der CPC eins und zwei, auf der anderen Seite Patienten mit deutlicher Beeinträchtigung durch die postischämische Enzephalopathie der CPC-Kategorien drei, vier und fünf. Da sich neurologische Defizite nach initialem Auftreten im Verlauf zurückbilden können, war es wichtig, die Beurteilung eines hypoxischen Hirnschadens erst am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus zu bestimmen.

Tabelle 1: Die Einteilung eines hypoxischen Hirnschadens nach der Cerebral Performance Categories Skala¹²⁸ (CPC)

CPC 1	keine/milde cerebrale Behinderung	Patient bei Bewusstsein. Kann ein mildes neurologisches oder psychisches Defizit haben.
CPC 2	moderate cerebrale Behinderung	Patient bei Bewusstsein. Ausreichende Hirnleistung zum unabhängigen Ausführen der Aktivitäten des täglichen Lebens.
CPC 3	schwere cerebrale Behinderung	Patient bei Bewusstsein. Aufgrund eingeschränkter Hirnleistung auf tägliche Unterstützung Anderer angewiesen.
CPC 4	Wachkoma bzw. Apallisches Syndrom	Jedes Koma ohne Vorhandensein aller Hirntod-Kriterien. Bewusstlosigkeit. Patient ohne Interaktion mit der Umwelt.
CPC 5	Hirntod	Apnoe, Areflexie, Nulllinien-EEG, etc.

5.6 Bestimmung der Plasma-ADMA-Spiegel

Die Bestimmung der Plasma-ADMA-Spiegel aus K2-EDTA-haltigen Probenröhrchen venösen Patientenblutes erfolgte am Institut für klinische Pharmakologie der Universität Magdeburg. Dort wurden die zellulären Bestandteile durch Zentrifugation bei 2400 g für zehn Minuten separiert und das entstandene Plasma bei -80 °C gelagert. Nach Erreichen der gewünschten Anzahl an Studienteilnehmern sind ADMA, Arginin, Nitrat und Nitrit in einem Arbeitsgang bestimmt worden. Zeitlich versetzt wurden die Werte der Patienten, die therapeutische Hypothermie erhielten, bestimmt. Der Bestimmung der genauen Werte stellen sich zwei wesentliche Probleme in den Weg: 1. Die Konzentration von ADMA ist etwa um den Faktor 100 niedriger als die der anderen im Plasma befindlichen Aminosäuren. 2. ADMA hat mit dem symmetrischen Dimethylarginin (SDMA) ein Strukturisomer mit entsprechend gleicher Summenformel und praktisch gleichen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Um dennoch genaue, zuverlässige Werte zu erhalten, kam das von Martens-Lobenhoffer beschriebene „Hydrophilic-Interaction Liquid Chromatography Electrospray Tandem Mass Spectrometry-Verfahren“¹²⁹ zum Einsatz. Hier erfolgt eine auf hydrophilen Wechselwirkungen beruhende, flüssigchromatographische Trennung der Analyten mit anschließender tandemmassenspektrometrischer Detektion zur selektiven Quantifikation. Bei diesem Verfahren entfällt eine umständliche Probenaufbereitung, nur eine Proteinausfällung ist nötig. Nach dem Auftauen der tiefgekühlten Proben wird diesen Puffer und Acetonitril hinzugegeben. Anschließend werden die Proben bei 10.000 g für 5 Minuten zentrifugiert und Material zur weiteren Verwendung aus dem klaren Überstand entnommen. In einer Normalphasen-HPLC (Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie) mit einer polaren stationären Phase bestehend aus Kieselgel und einer relativ unpolaren mobilen Phase bestehend aus einem Gemisch von Wasser, Acetonitril, Trifluoressigsäure und Propionsäure in einem Verhältnis von 10:90:0,025:1, wurden die Analyten getrennt (siehe Abbildung 6). Die vollständige chromatographische Trennung der beiden Strukturisomere ADMA und SDMA gelingt mit dieser Methode allerdings nicht. Dennoch können beide Substanzen durch unterschiedliche Fragmentierungsmuster in der anschließenden Tandem-Massenspektrometrie separat quantifiziert werden. Bevor die mobile Phase in das Massenspektrometer gelangt, wird sie durch eine Elektrosprayionisation mit + 4,5 kV aufgeladen und mit molekularem Stickstoff versprüht. Beide Dimethylarginine zeigen

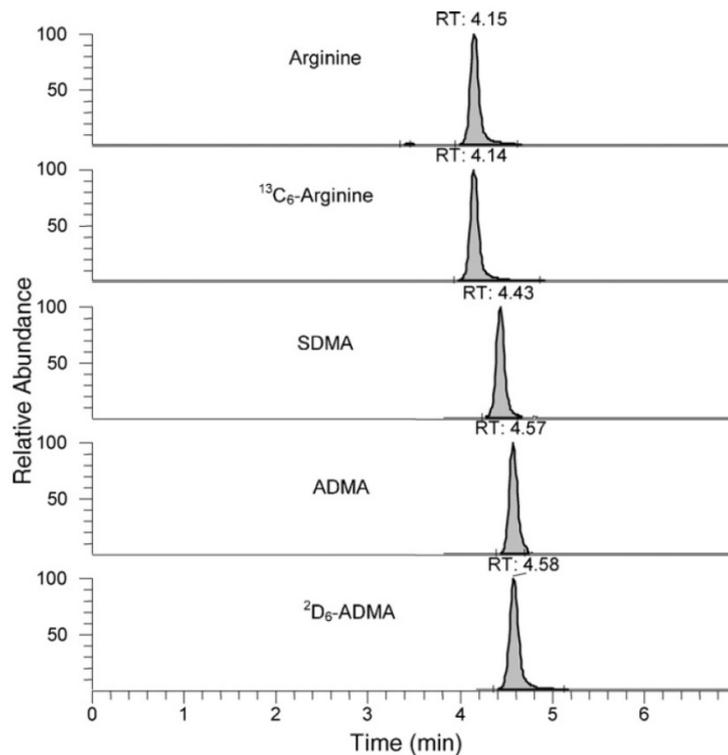


Abbildung 6: Typisches Chromatogramm aus Plasma eines Gesunden nach Martens-Lobenhoffer et al.¹²⁹, wobei die X-Achse die Retentionszeit (RT) in Minuten und die Y-Achse die relative Isotopenhäufigkeit in Prozent widerspiegelt. Man erkennt die jeweils gleichen Laufzeiten der internen Standards mit erhöhter Massenzahl ¹³C₆-Arginin und ²D₆-ADMA und ihren zugehörigen natürlichen Isotopen Arginin und ADMA bzw. SDMA. Eine vollständige chromatographische Trennung der beiden Strukturisomere ADMA und SDMA gelingt hierbei jedoch nicht.

ein Massen-Ladungsverhältnis (m/z -Wert) von 203, entsprechend den protonierten Molekülonen. Bei der tandemmassenspektrometrischen Fragmentierung entsteht für ADMA unter anderem ein charakteristisches Fragment mit einem m/z -Wert von 46,1, welches das Dimethylammonium-Ion darstellt, ein Molekülbaustein, der nur in ADMA vorhanden ist. Ein Fragment-Ion mit einem m/z -Wert von 172,0 dagegen bildet sich ausschließlich aus SDMA durch die Abspaltung von Methylamin. Durch diese beiden Fragment-Ionen können sowohl ADMA als auch SDMA selektiv detektiert und quantifiziert werden (siehe Abbildung 7). Um auf aufwendige Kalibrierungen für die jeweilige biologische Matrix (Plasma, Wasser, etc.) verzichten zu können, werden mit stabilen Isotopen markierte Analoga von Arginin und ADMA der zu messenden Probe hinzugefügt. Als interner Standard für Arginin wird kommerziell erhältliches ¹³C₆-Arginin verwendet. Ein Arginin-Analogon, bei dem jedes Kohlenstoffatom eine

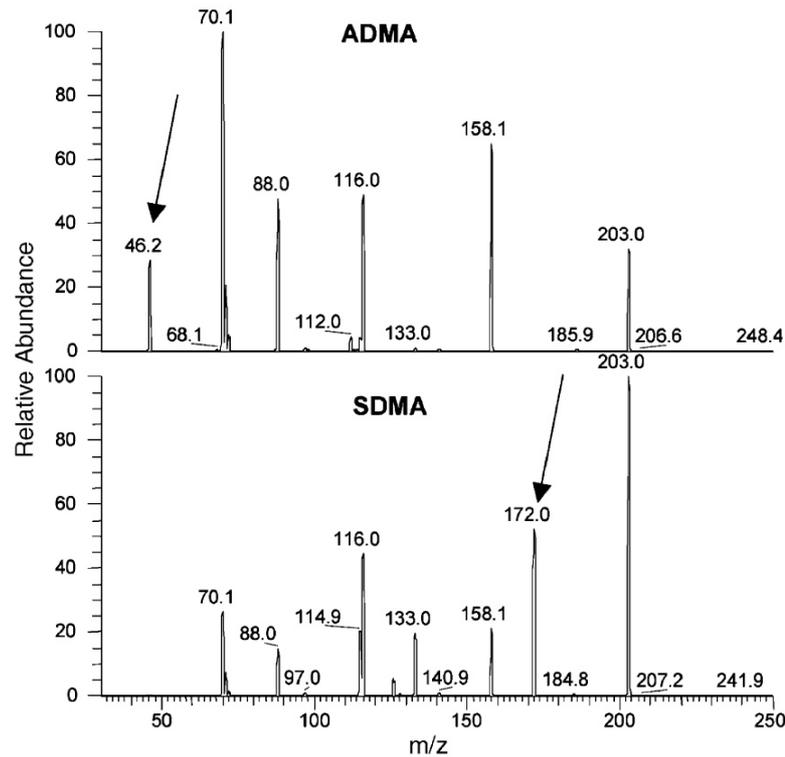


Abbildung 7: Tandem-Massenspektrometrisches Fragmentierungsmuster für ADMA und SDMA. Beide Dimethylarginine zeigen ein Massen-Ladungsverhältnis (m/z -Wert) von 203. Bei der Aufspaltung beider entstehen jedoch spezifische Ionen. Ein Fragment mit dem m/z -Wert von 46,2 entspricht dem Dimethylammonium-Ion welches ausschließlich bei der Zerlegung von ADMA entsteht (siehe Pfeil oben). Ein Fragment-Ion mit einem m/z -Wert von 172 bildet sich dagegen nur durch Abspaltung von Methylamin aus SDMA (siehe Pfeil unten). Durch beide Fragment-Ionen können ADMA und SDMA selektiv detektiert und quantifiziert werden. Nach Martens-Lobenhoffer et al. ¹³⁰

Massenzahl von 13 statt 12 hat. Für ADMA wird im Institut hergestelltes $^2\text{D}_6$ -ADMA verwendet, bei welchem sechs Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht wurden.¹³¹ Da diese Stoffe die gleichen Eigenschaften wie ihre biologischen Analoga aufweisen, reagieren sie in den unterschiedlichen Arbeitsschritten gleich. Tandemmassenspektrometrisch werden sie aber wieder genau unterschieden, wobei die Messungen des Analyten auf den jeweiligen internen Standard bezogen werden und sich somit genaue, störeinflussresistente Werte ergeben. Es ergeben sich so für ADMA relative Standardabweichungen von 5,5 % bei der Bestimmung aus Plasma. Die Nachweisgrenze des Verfahrens liegt bei 0,02 $\mu\text{mol/l}$ für ADMA.

Bei einer Messung nach diesem Vorgehen an 14 gesunden Probanden im Alter von 22 bis 33 Jahren ergibt sich für ADMA ein Wert von $0,370 \pm 0,061 \mu\text{mol/l}$ und für Arginin ein Wert von $60,6 \pm 18,3 \mu\text{mol/l}$.¹²⁹

5.7 Statistik

Die aufgenommenen Daten wurden in Microsoft Excel® gespeichert und statistisch ausgewertet mit SPSS für Windows® Version 11.5. Zur graphischen Auswertung wurde zusätzlich Origin® Version 8.0 herangezogen.

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Überprüfung auf Verteilung ergab, dass es sich bei den ADMA-Werten um normalverteilte Daten handelt, sodass der t-Test zur Auswertung herangezogen wurde. Bei allen anderen Parametern wurde einheitlich von einer Nichtnormalverteilung ausgegangen. Daher wurden zur Analyse nicht-parametrische Tests angewendet. Zur Bewertung der Patientencharakterisierung wurde der Mann-Whitney-U-Test für numerische Variablen und der χ^2 -Test für kategoriale Variablen verwendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als ausreichend betrachtet, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen anzuzeigen. Grenzwerte wurden mithilfe von Receiver Operating Characteristics (ROC-) Kurvenanalyse und Youden-Indexbestimmung ($YI = [\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}] - 1$) ermittelt. Um eine Aussage über die Stärke von Zusammenhängen zu treffen, wurde das Kreuzproduktverhältnis (Odds Ratio) verwendet. Zur Verdeutlichung einer Signifikanz wurde nachstehend in Klammern das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Der Spearman-Korrelationskoeffizient (r) wurde benutzt, um Korrelationen zwischen Variablen herauszufinden. Um einen schnellen visuellen Eindruck der Verteilung von Laborparametern zu erlangen, wurden Boxplots eingefügt. Die untere und obere Begrenzung des Kastens entsprechen dabei dem 25%- sowie dem 75%-Quartil und die Länge des Kastens dem Interquartilabstand. Minimaler und maximaler Wert sind durch Linien, sogenannte „Whiskers“, außerhalb des und der Median durch einen horizontalen Strich innerhalb des Kastens gekennzeichnet. Weiterhin ist eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt worden.

6 Ergebnisse

6.1 Retrospektive Analyse der Mortalität nach erfolgreicher KPR

Von den 31 den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten im Alter von $67,50 \pm 11,93$ Jahren waren zehn weiblichen und 21 männlichen Geschlechts (siehe Tabelle 4). Mehr als die Hälfte aller Reanimationen (58 %) fanden außerhalb des Universitätsklinikums statt. Vier von 13 in der Universitätsklinik reanimierter Patienten lagen auf einer der kardiologischen Stationen inklusive der Inneren ITS (siehe Abbildung 8). Der initiale Rhythmus, mit dem die Patienten aufgefunden wurden, war mit 35 %, 19 % und 45 % Asystolie, Ventrikelflimmern und andere. Als Risikofaktor fanden sich bei gut der Hälfte der Patienten ein Diabetes mellitus, 65 % litten an einer arteriellen Hypertonie (siehe Abbildung 9).

16 Patienten, entsprechend 52 %, sind im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes verstorben. Die Verstorbenen sind im Mittel etwa fünf Jahre älter als die Überlebenden (70 vs. 65 Jahre) was statistisch aber nicht signifikant ist. Todesursache war zu 37,5 % eine Asystolie, 12,5 % verstarben an einer Sepsis, 6,3 % am Ventrikelflimmern. Weitere Todesursachen waren nicht näher definiertes Herz-Kreislaufversagen, elektromechanische Entkopplung und Elektrolytentgleisung (siehe Abbildung 10). 61 % der in ambulanter Umgebung reanimierten Patienten überlebten bis zur Krankenhausentlassung, dagegen nur 39 % der in der Universitätsklinik reanimierten (siehe außerdem Abbildung 11). Ob die KPR-Maßnahmen in ambulanter oder stationärer Umgebung durchgeführt wurden, hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Nur bei zwei von den 18 außerhalb des Krankenhauses Reanimierten fand eine Ersthelferanimation statt. Beide Patienten überlebten. 56 % der Patienten ohne Ersthelferanimation überlebten ebenfalls. Die Verstorbenen hatten einen höheren Anteil an Patienten mit Asystolie als die Überlebenden (44 % vs. 27 %). Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rhythmus und Überleben herausgefunden werden.

Von den Überlebenden gingen 40 % in die Häuslichkeit, 27 % wurden in eine Rehabilitationseinrichtung überwiesen, in ein Pflegeheim kamen 20 % und 13 % kamen zur weiteren Behandlung in ein peripheres Krankenhaus. Dialysiert wurden insgesamt sechs Patienten, davon haben vier überlebt. Einen signifikanten Unterschied gab es in der Verweildauer auf der Intensivstation: Während die Verstorbenen $2,88 \pm 7,91$ Tage

auf der ITS verbrachten, waren die Überlebenden $15,53 \pm 12,96$ unter intensivmedizinischer Betreuung ($p = 0,003$).

Tabelle 4: Charakteristika der 31 Patienten der retrospektiven Analyse nach erfolgreicher KPR (Kardiopulmonaler Reanimation) sowie initialer Rhythmus und Risikofaktoren in Bezug zur Mortalität. Angaben in Mittelwert (= MW) und Standardabweichung (= SD), Angaben in Klammern = Prozent, n = Anzahl. VT/VF = Kammertachykardie/-flimmern, Neuro-Reha = Neurologisches Rehabilitationszentrum, KKH = Krankenhaus, PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie, *: nur von Patienten mit KPR unter ambulanten Bedingungen. p-Wert signifikanter Diskriminierungen rot markiert.

	gesamt			Verstorben			Überlebt			Test	p-Wert
	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD		
Anzahl	31			16	(51,62)		15	(48,39)			
Geschlecht											
männlich	21	(67,74)		9	(56,25)		12	(80,00)		X ²	0,157
weiblich	10	(32,26)		7	(43,75)		3	(20,00)			
Alter in Jahren		67,50	11,93		69,84	9,41		64,99	14,04	U	0,318
Ort der KPR											
Kardiologie	4	(12,90)		3	(18,75)		1	(6,67)		X ²	0,316
andere Stationen	9	(29,03)		6	(37,50)		3	(20,00)		X ²	0,283
außer Haus	18	(58,06)		7	(43,75)		11	(73,33)		X ²	0,095
KPR-Dauer inMin.	(13x k.A.)	37,78	36,86	(6x k.A.)	38,00	30,75	(7x k.A.)	26,00	21,18	U	0,274
Ersthelfer-KPR *											
ja	2	(11,11)		0			2			X ²	0,231
nein	16	(88,89)		7	(43,75)		9	(56,25)			
Initialer Rhythmus											
Asystolie	11	(35,48)		7	(43,75)		4	(26,67)		X ²	0,320
VT/VF	6	(19,35)		4	(25,00)		2	(13,33)		X ²	0,411
andere	14	(45,16)		5	(31,25)		9	(60,00)		X ²	0,108
Risikofaktoren											
Diabetes mellitus	16 (1x k.A.)	(51,61)		9 (1x k.A.)	(56,25)		7	(46,67)		X ²	0,713
Art. Hypertonie	20 (1x k.A.)	(64,52)		9 (1x k.A.)	(56,25)		11	(73,33)		X ²	0,439
Entlassung											
Häuslichkeit	6	(19,35)					6	(40,00)			
Neuro-Reha	4	(12,90)					4	(26,67)			
Pflegeheim	3	(9,68)					3	(20,00)			
KKH-Verlegung	2	(6,45)					2	(13,33)			
PEG bei Entl.	3	(9,86)					3	(20,00)			
Dialyse	6	(19,35)		2	(12,50)		4	(26,67)		X ²	0,318
Tage auf ITS		9,00	12,29		2,88	7,91		15,53	12,96	U	0,001
Todesursache											
Asystolie	6	(19,35)		6	(37,50)						
Sepsis	2	(6,45)		2	(12,50)						
VF	1	(3,23)		1	(6,25)						
sonstiges	7	(22,58)		7	(43,75)						

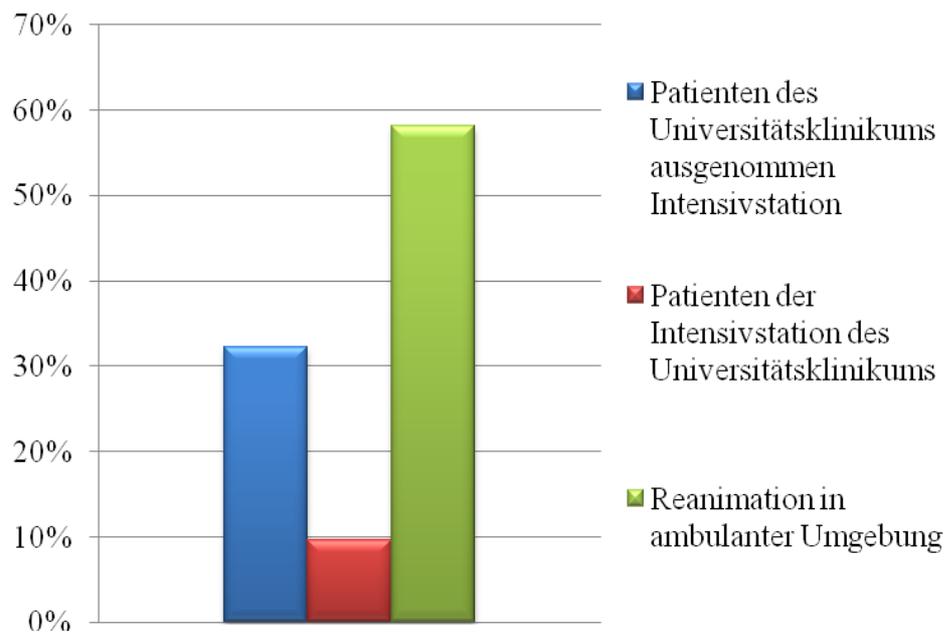


Abbildung 8: Retrospektive Analyse zum Reanimationsort in dem untersuchten Patientenkollektiv. In mehr als der Hälfte der Fälle fanden die KPR-Maßnahmen in ambulanter Umgebung statt. Mehr als 30 % der Reanimationen fanden am Universitätsklinikum ausgenommen der Intensivstation und 10 % auf der Intensivstation statt.

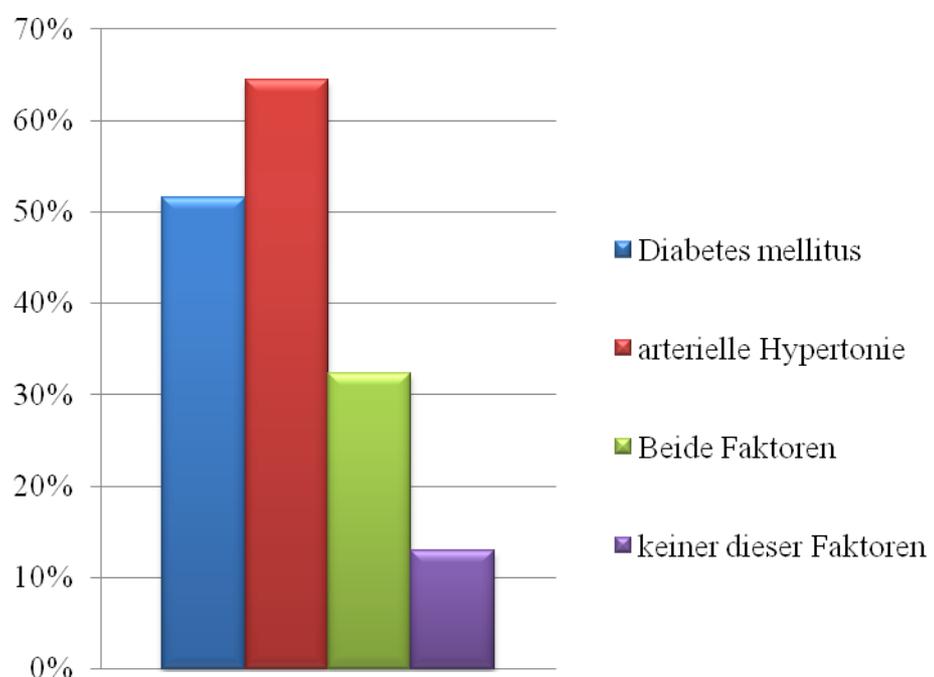


Abbildung 9: Retrospektive Analyse zu den Häufigkeiten der Risikofaktoren Diabetes mellitus (bei 50 % der Patienten) und arterielle Hypertonie (bei 65 % der Patienten) im untersuchten Patientenkollektiv. Ein Drittel der Patienten hatten beide Risikofaktoren. Nur gut 10 % hatten keinen dieser Faktoren.

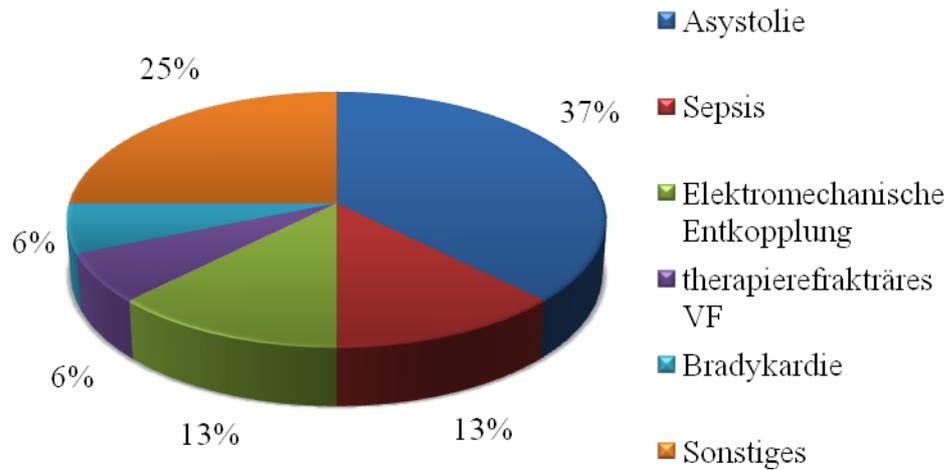


Abbildung 10: Darstellung der Verteilung der Todesursachen der Patienten der retrospektiven Analyse in Prozent. 37 % der Patienten starben an einer finalen Asystolie. VF = Ventrikelflimmern.

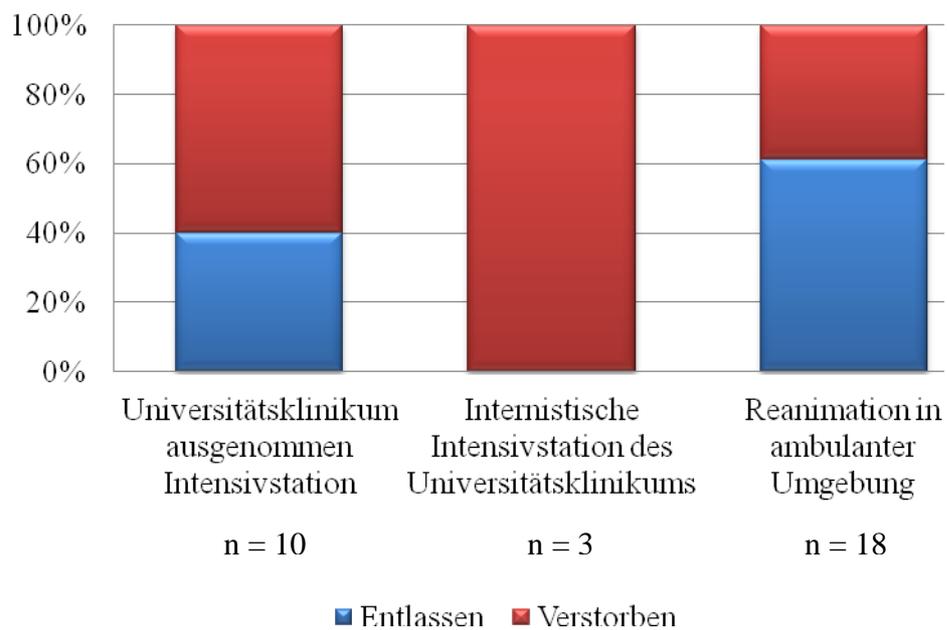


Abbildung 11: Retrospektive Analyse zur Sterblichkeit im Krankenhaus entsprechend des Ortes der Reanimation. Unter der jeweiligen Säule gibt „n =“ die Anzahl der zu dieser Gruppe gehörenden Patienten wieder. Alle auf der internistischen Intensivstation Reanimierten haben ihren Krankenhausaufenthalt nicht überlebt.

6.2 Prospektive Analyse der Mortalität nach erfolgreicher KPR

6.2.1 Patientencharakteristika

38 Patienten, 25 männlichen und 13 weiblichen Geschlechts, wurden in die prospektive Untersuchung aufgenommen. Das mittlere Alter dieser beträgt $62,54 \pm 13,00$ Jahre. Der Körpermassenindex (BMI) sowie weitere Punkte zur Charakterisierung der Patientenkohorte wie Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Die Sterblichkeit bis zur Krankenhausentlassung beträgt 47 %. Es zeigt sich, dass sich die oben genannten Faktoren Alter, Geschlecht und BMI zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der der Überlebenden nicht signifikant unterscheiden. Auch bei den Herzerkrankungen zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Einzig bei den zuvor durchgeführten kardiovaskulären Interventionen lassen sich Signifikanzen aufdecken: Alle sechs Patienten, die bereits einen Schrittmacher tragen sind verstorben ($p = 0,005$). Des Weiteren zeigt sich bei einer bereits vor der KPR interventionell bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion eine signifikant schlechtere Herzfunktion bei Patienten, die ihren Krankenhausaufenthalt nicht überlebt haben ($p = 0,026$). Bei weiteren Vorerkrankungen zeigt sich eine Gleichverteilung bei den Lungenkrankheiten. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie ein Insult sind öfter bei den Überlebenden zu finden. Aufgrund der geringen Häufigkeit ist dies jedoch nicht signifikant. Auch bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Nikotin- und Alkoholkonsum zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe auch Abbildung 12).

Tabelle 3 gibt Angaben zum Hergang der KPR. So zeigt sich, dass der Ort der durchgeführten KPR-Maßnahmen sich nicht signifikant auf das Überleben auswirkt, eine Rückkehr der spontanen Zirkulation vorausgesetzt (siehe Abbildung 13). Auch die Dauer der Wiederbelebungsversuche ist bei Verstorbenen sowie Überlebenden annähernd gleich ($45,29 \pm 59,51$ vs. $53,22 \pm 137,73$ Minuten, $p = 0,825$). Eine Ersthelfer-KPR fand nur bei einem Viertel der 16 in ambulanter Umgebung Reanimierten statt. Ein Patient von ihnen verstarb, drei überlebten. Bei den Patienten, die keine KPR durch Ersthelfer erhielten, war die Mortalität mit 50 % nicht signifikant unterschiedlich. Auch der Anteil der Überlebenden mit VF als zugrunde liegendem Rhythmus ist mit 75 % erwartungsgemäß größer als jener der Versterbenden (50 %). Einen signifikanten Einfluss des zugrunde liegenden Rhythmus konnten wir aber nicht

Tabelle 2: Charakteristika, Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patienten der prospektiven Analyse in Bezug zur Mortalität. MW = Mittelwert, Angaben in Klammern = Prozent, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, BMI = Körpermassenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie, ACB-OP = Aortocoronare Bypassoperation. p-Wert signifikanter Diskriminierungen rot markiert.

	Gesamt			Verstoben			Überlebt			Test	p-Wert
	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD		
Anzahl Patienten	38			18	(47,37)		20	(52,63)			
Allgemein											
Geschlecht männl.	25	(65,79)		12	(66,67)		13	(65,00)		X ²	0,914
Geschlecht weibl.	13	(34,21)		6	(33,33)		7	(35,00)			
BMI in kg/m ²		27,68	5,31		27,34	7,00		27,99	3,31	U	0,303
Alter in Jahren		62,54	13,00		61,38	14,57		63,57	11,70	U	0,696
Herzerkrankungen											
KHK	26	(68,42)		10	(55,56)		16	(80,00)		X ²	0,143
keine	9	(23,68)		6	(33,33)		3	(15,00)			
1-Gefäßerkrankung	6	(15,79)		2	(11,11)		4	(20,00)			
2-Gefäßerkrankung	5	(13,16)		1	(5,56)		4	(20,00)			
3-Gefäßerkrankung	9	(23,68)		5	(27,78)		4	(20,00)			
unspezifisch	6	(15,79)		2	(11,11)		4	(20,00)			
keine Angaben	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)			
Vitien											
Aortenstenose	2	(5,26)		0	(0,00)		2	(10,00)		X ²	0,168
Aorteninsuffizienz	3	(7,89)		1	(5,56)		2	(10,00)		X ²	0,612
Mitralstenose	0	(0,00)		0	(0,00)		0	(0,00)		-	
Mitralinsuffizienz	16	(42,11)		8	(44,44)		8	(40,00)		X ²	0,782
Interventionen/OPs											
PTCA	4	(10,53)		2	(11,11)		2	(10,00)		X ²	0,911
Stent	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)		X ²	0,485
Aortenklappenersatz	1	(2,63)		0	(0,00)		1	(5,00)		X ²	0,336
ACB-OP	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)		X ²	0,368
Schrittmacher	6	(15,79)		6	(33,33)		0	(0,00)		X ²	0,005
Sonstiges											
Myocardinfarkt	12	(31,58)		5	(27,78)		7	(35,00)		X ²	0,88
LVEF	18	0,31	0,16	7	0,19	0,15	11	0,38	0,12	U	0,015
Weitere Erkrankungen											
Lungenerkrankungen	9	(23,68)		5	(27,78)		4	(20,00)		X ²	0,573
pAVK	4	(10,53)		1	(5,56)		3	(15,00)		X ²	0,344
Insult	5	(13,16)		1	(5,56)		4	(20,00)		X ²	0,188
Risikofaktoren											
Diabetes mellitus	18	(47,37)		8	(44,44)		10	(50,00)		X ²	0,732
art. Hypertonie	31	(81,58)		14	(77,78)		17	(85,00)		X ²	0,566
Hyperlipoproteinämie	19	(50,00)		8	(44,44)		11	(55,00)		X ²	0,413
Nikotin											
Nichtraucher	12	(31,58)		6	(33,33)		6	(30,00)		X ²	0,813
Raucher	12	(31,58)		7	(38,89)		5	(25,00)		X ²	0,345
Ex-Raucher	12	(31,58)		4	(22,22)		8	(40,00)		X ²	0,238
keine Angaben	2	(5,26)		1	(5,56)		1	(5,00)		X ²	0,939
Ethanol											
abstinent	7	(18,42)		3	(16,67)		4	(20,00)		X ²	0,865
gelegentlich	23	(60,53)		12	(66,67)		11	(55,00)		X ²	0,288
Abusus	5	(13,16)		1	(5,56)		4	(20,00)		X ²	0,213
keine Angaben	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)		X ²	0,485

nachweisen. Das einzig signifikante bei der Auswertung des ersten 12-Kanal-EKGs ist die Dauer der QTc-Zeit in Bezug zur Mortalität. Zwar hatten auch 40 % der Überlebenden eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) von mehr als 440 ms, diese war jedoch bei keinem der Verstorbenen kleiner gleich 440 ms, $p = 0,003$.

Tabelle 3: Angaben zur Reanimation: Ort der KPR, initialer Herzrhythmus und Auswertung des ersten 12-Kanal-EKGs nach Rückkehr der spontanen Zirkulation. MW = Mittelwert, Angaben in Klammern = Prozent, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, ITS = internistische Intensivstation, GCS = Glasgow Coma Scale, VT/VF = Kammertachykardie bzw. -flimmern, AV-Block = Atrio-Ventrikular-Block, LSB = Linksschenkelblock, RSB = Rechtsschenkelblock, STEMI = ST-Streckenhebungsinfarkt, QTc-Zeit = frequenzkorrigierte QT- Zeit. p-Wert signifikanter Diskriminierungen rot markiert.

	Gesamt			Verstoben			Überlebt			Test	p-Wert
	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD		
Anzahl Patienten	38			18	(47,37)		20	(52,63)			
Ort der KPR											
ITS	4	(10,53)		3	(75,00)		1	(25,00)		X ²	0,35
Kardiologie	6	(15,79)		4	(66,67)		2	(33,33)			
andere Stationen	12	(31,58)		4	(33,33)		8	(66,67)			
außer Haus	16	(42,11)		7	(43,75)		9	(56,25)			
KPR-Dauer in Min.		49,37	105,67		45,29	59,51		53,22	137,73	U	0,083
Initialer GCS		3,29	0,77		3,28	0,57		3,30	0,92	U	0,613
Ersthelfer-KPR*											
ja	4	(25,00)		1	(25,00)		3	(75,00)		X ²	0,237
nein	12	(75,00)		6	(50,00)		6	(50,00)			
Initialer Herzrhythmus											
VT/VF	24	(63,16)		9	(50,00)		15	(75,00)		X ²	0,279
Asystolie	11	(28,95)		7	(38,89)		4	(20,00)			
andere	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)			
Anzahl Elektroschocks		3,28	6,89		1,56	1,75		4,65	8,97	U	0,223
Intubation	32	(84,21)		15	(83,33)		17	(85,00)		X ²	0,888
1. 12-Kanal-EKG											
Frequenz /min		90,42	24,45		96,94	26,40		84,55	21,54	U	0,133
Vorhofflimmern	12	(31,58)		5	(27,78)		7	(35,00)		X ²	0,717
kompl. AV-Block	2	(5,26)		1	(5,56)		1	(5,00)			
kompl. LSB	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)		X ²	0,906
kompl. RSB	7	(18,42)		5	(27,78)		2	(10,00)		X ²	0,485
STEMI	7	(18,42)		2	(11,11)		5	(25,00)		X ²	0,158
QTc-Zeit > 440 ms	30	(78,95)		18	(100,00)		12	(60,00)		X ²	0,154
QTc-Zeit <=440 ms	8	(21,05)		0	(0,00)		8	(40,00)		X ²	0,003

Alle Patienten erhielten im Mittel 3,9 mg Suprarenin, 416 mg Amiodaron, 1mg Atropin und 160 ml Bicarbonat, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden bestehen. Es besteht jedoch eine Tendenz ($p = 0,076$), dass mehr Überlebende Fentanyl erhielten (siehe Tabelle 4). Versterbende wurden signifikant

häufiger dialysiert (acht vs. drei Patienten, $p = 0,046$). Umgekehrt erhielten die Überlebenden häufiger einen Stent (zehn vs. drei Patienten, $p = 0,031$).

Tabelle 4: Therapie, Komplikationen, Krankheitsverlauf und Todesursachen der Patienten der prospektiven Analyse in Bezug zur Mortalität. MW = Mittelwert, Angaben in Klammern = Prozent, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, ACB-OP = Aortocoronare Bypassoperation, Neuro-Reha = Neurologische Rehabilitation, KKH = Krankenhaus, PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie, ITS = Intensivstation. p -Wert signifikanter Diskriminierungen rot markiert.

	Gesamt			Verstoben			Überlebt			Test	p-Wert
	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD		
Medikation unter KPR											
Suprarenin in mg	31	3,87	2,93	16	3,53	1,94	15	4,23	3,75	U	0,953
Amiodaron in mg	16	416,25	374,20	5	360,00	311,05	11	441,82	411,14	U	0,661
Atropin in mg	13	1,00	0,58	8	1,06	0,68	5	0,90	0,42	U	0,833
Bicarbonat in ml	7	157,14	78,68	3	166,67	57,74	4	150	100,00	U	0,629
Applikation von											
Dormicum	23	(60,53)		10	(55,56)		13	(65,00)		X ²	0,552
Fentanyl	14	(36,84)		4	(22,22)		10	(50,00)		X ²	0,076
Ketamin	0	(0,00)		0	(0,00)		0	(0,00)			
Disoprivan	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)		X ²	0,485
Spezifische Therapie											
Stent	13	(34,21)		3	(16,67)		10	(50,00)		X ²	0,031
Thrombolyse	5	(13,16)		1	(5,56)		4	(20,00)		X ²	0,188
ACB-OP	1	(2,63)		0	(0,00)		1	(5,00)		X ²	0,336
Schrittmacher	4	(10,53)		3	(16,67)		1	(5,00)		X ²	0,242
Dialyse	11	(28,95)		8	(44,44)		3	(15,00)		X ²	0,046
Tracheotomie	10	(26,32)		3	(16,67)		7	(35,00)		X ²	0,2
Gastroskopie	6	(15,79)		1	(5,56)		5	(25,00)		X ²	0,101
Koloskopie	2	(5,26)		2	(11,11)		0	(0,00)		X ²	0,126
Komplikationen											
Sepsis	1	(2,63)		1	(5,56)		0	(0,00)		X ²	0,285
Multiorganversagen	3	(7,89)		2	(11,11)		1	(5,00)		X ²	0,485
Pneumonie	10	(26,32)		5	(27,78)		5	(25,00)		X ²	0,846
Krankheitsverlauf											
Entlassung											
Häuslichkeit	9	(23,68)					9	(45,00)			
Neuro-Reha Zentrum	5	(13,16)					5	(25,00)			
Pflegeheim	3	(7,89)					3	(15,00)			
KKH-Verlegung	3	(7,89)					3	(15,00)			
PEG bei Entlassung	8	(21,05)					8	(40,00)			
Tage auf ITS		11,24	10,23		9,67	10,12		12,65	10,39	U	0,186
Todesursache											
Asystolie	7	(18,42)		7	(38,89)						
Sepsis	2	(5,26)		2	(11,11)						
VF	4	(10,53)		4	(22,22)						
sonstiges	5	(13,16)		5	(27,78)						

Bei anderen Eingriffen wie Tracheotomien und Gastroskopien fanden sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch bei den während des Krankenhausaufenthaltes aufgetretenen Komplikationen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Versterbenden und Überlebenden. Insgesamt hatte ein Patient eine Sepsis, drei ein Multiorganversagen und zehn eine Pneumonie. Des Weiteren gab es in der Krankenhausverweildauer keine signifikanten Unterschiede. Von den Überlebenden wurden 45 % in die Häuslichkeit, 25 % in ein Neurologisches Rehabilitationszentrum, 15 % in ein Pflegeheim und weitere 15 % in ein peripheres Krankenhaus entlassen. Häufigste Todesursache war mit 30 % eine Asystolie (siehe Abbildung 14).

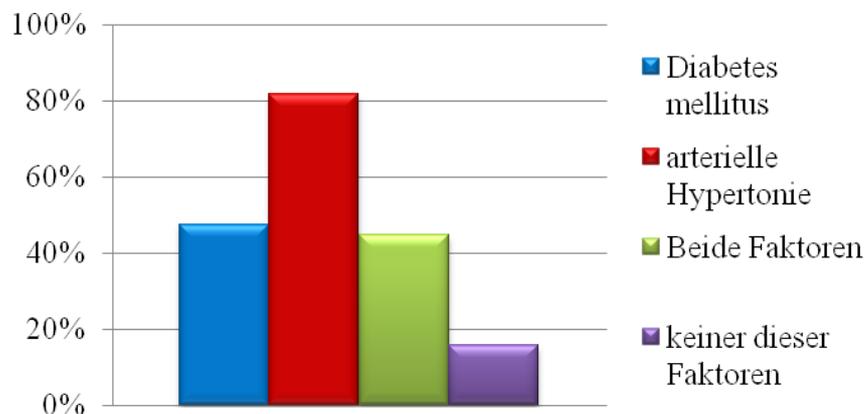


Abbildung 12: Prospektive Analyse zu den Häufigkeiten der Risikofaktoren Diabetes mellitus (bei 47 % der Patienten) und arterieller Hypertonie (bei 62 % der Patienten) im untersuchten Patientenkollektiv. 45 % der Patienten hatten beide Risikofaktoren. Nur gut 16 % hatten keinen dieser Faktoren.

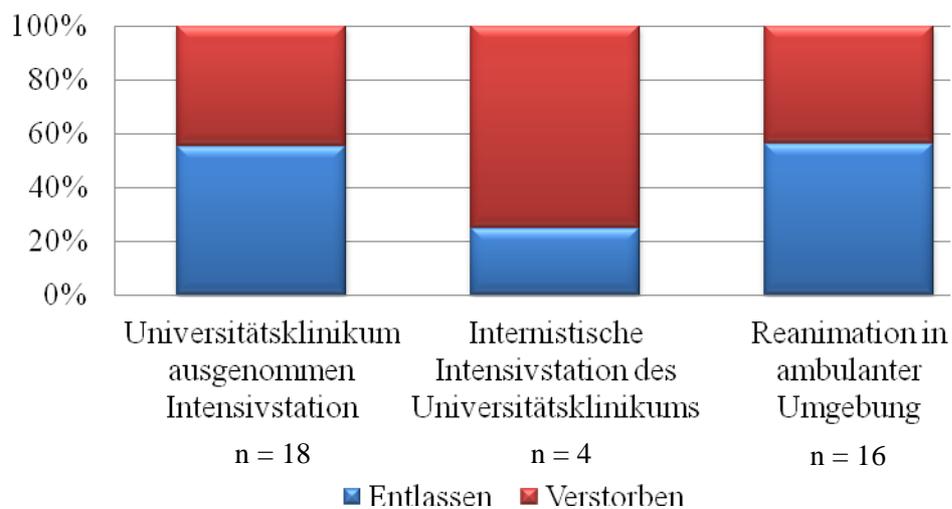


Abbildung 13: Prospektive Analyse zur Sterblichkeit im Krankenhaus entsprechend des Ortes der Reanimation. Unter der jeweiligen Säule gibt „n =“ die Anzahl der zu dieser Gruppe gehörenden Patienten wieder.

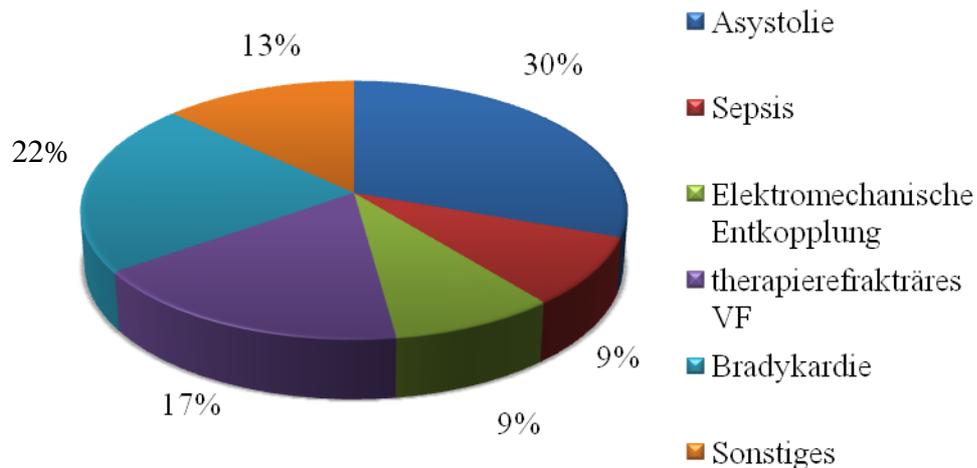


Abbildung 14: Darstellung der Verteilung der Todesursachen der Patienten der prospektiven Analyse in Prozent. 30 % der Patienten starben an einer finalen Asystolie. VF = Kammerflimmern.

6.2.2 Gegenüberstellung von retro- und prospektiver Studie

Im Vergleich von retro- und prospektiver Studie finden wir zwei annähernd homogene Populationen. So ergibt sich eine ähnliche/s/r Geschlechtsverteilung (68 % vs. 66 %), Alter (68 Jahre vs. 63 Jahre), Anteil der Asystolie am initialen Rhythmus (35 % vs. 29 %), Verteilung der Risikofaktoren (Diabetes mellitus: 52 % vs. 47 %), Entlassung (Häuslichkeit: 19 % vs. 24 %), Todesursache (Asystolie: 38 % vs. 39 %) und letztendlich Mortalität (52 % vs. 47 %). Größere Unterschiede zeigen sich am Prozentsatz der Patienten, welche in ambulanter Umgebung durch Ersthelfermaßnahmen versorgt wurden (11 % vs. 25 %), am Anteil der VT/VF im initialen Rhythmus (19 % vs. 63 %), der Patienten mit PEG bei Krankenhausentlassung (10 % vs. 21 %) und dem Patientenanteil, der eine Nierenersatztherapie erhielt (19 % vs. 34 %).

6.2.3 *Plasma-ADMA-Konzentration zur Mortalitätsprognose in Patienten direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation*

Das direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation gemessene ADMA hat bei den Überlebenden ein Mittel von $0,46 \pm 0,111 \mu\text{mol/l}$, bei den Verstorbenen ein Mittel von $0,60 \pm 0,313 \mu\text{mol/l}$. Weitere Werte der deskriptiven Statistik sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zur Plasma-ADMA-Konzentration direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation in Bezug zur Mortalität.

ADMA in $\mu\text{mol/l}$		Überlebende	Verstorbene
Patientenanzahl		15	17
Mittelwert	$p = 0,093$	0,460	0,602
Standardfehler		0,029	0,076
95% - KI des Mittelwerts	Untergrenze	0,398	0,441
	Obergrenze	0,521	0,763
Median		0,451	0,509
Varianz		0,012	0,098
Standardabweichung		0,111	0,313
Minimum		0,29	0,14
Maximum		0,8	1,5
Spannweite		0,51	1,37
Interquartilbereich		0,078	0,259

Im Vergleich beider Gruppen mit dem t-Test zeigt sich jedoch mit $p = 0,093$, dass die Verstorbenen unmittelbar nach der KPR nicht signifikant höhere ADMA-Spiegel haben als die Überlebenden. Auch der Boxplot (Abbildung 15) zeigt die Verteilung der Werte beider Gruppen um einen ähnlichen Median, wobei die Verstorbenen eine stärkere Streuung aufweisen. Mittels ROC-Kurvenanalyse (siehe Abbildung 16) und Youden-Index (YI) -Bestimmung ($\text{YI} = [\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}] - 1$) lässt sich ein Grenzwert von $0,55 \mu\text{mol/l}$ bestimmen. Verwenden wir diesen zur Odds Ratio- (OR) Ermittlung (siehe Tabelle 6), so erhalten wir einen signifikanten Wert von 9,8; KI [1,036 - 92,700]. Patienten mit einem unmittelbar nach Reanimation bestimmten Plasma-ADMA größer als $0,55 \mu\text{mol/l}$ haben somit ein 9,8-fach erhöhtes Risiko im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes zu versterben. Der positive prädiktive Wert (PPV) beträgt hierbei 87,5 %. Es besteht eine Spezifität von 93,33 %. Nachteil ist, dass nur 41,18 % der Versterbenden durch Überschreiten des Grenzwertes entdeckt werden (Sensitivität).

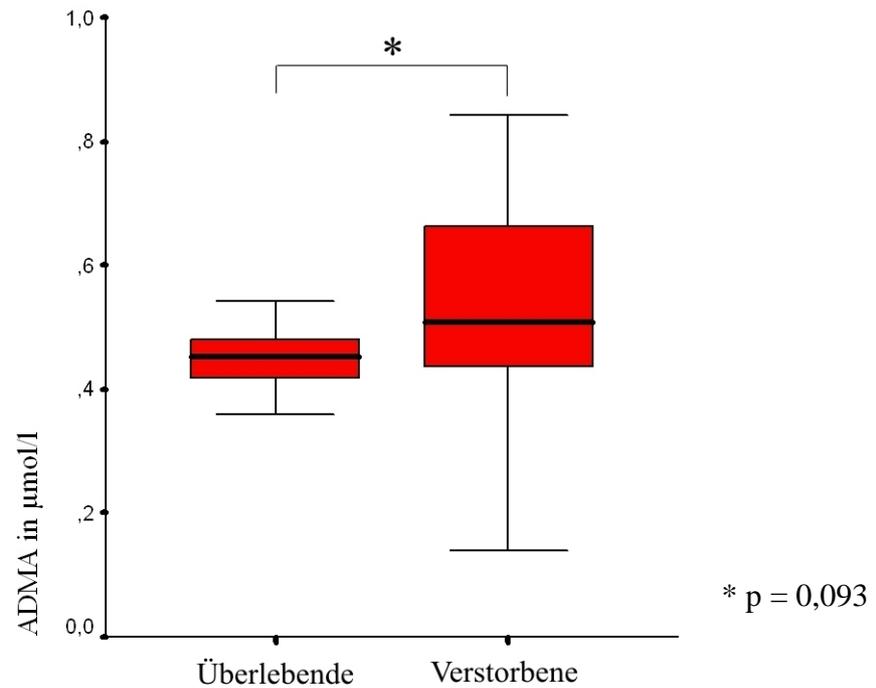


Abbildung 15: Boxplotdarstellung der direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation gemessenen Plasma-ADMA-Konzentrationen im Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Der Median wird hierbei durch die dicke Horizontale innerhalb des roten Kastens dargestellt, die untere und obere Begrenzung des Kastens entsprechen dem 25 % - und dem 75 % - Quartil, minimaler und maximaler Wert sind durch so genannte „Whiskers“ außerhalb des Kastens markiert. Bei nicht signifikant unterschiedlichen Mittelwerten zeigen die Verstorbenen jedoch eine deutlich größere Spannweite.

Bezieht man zusätzlich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in die Betrachtung mit ein und setzt einen Grenzwert von 30 %, so lässt sich die Sensitivität bei Überschreiten eines der beiden Parameter auf 70,59 % erhöhen. Es ergibt sich ein OR von 12; KI [2,374 – 60,650] bei einer Spezifität von 83,33 %. In unserer Studie konnten mit einem Limes von 0,8 µmol/l alle Überlebenden sicher klassifiziert werden, die Sensitivität beträgt hierbei aber nur noch 17,64 %.

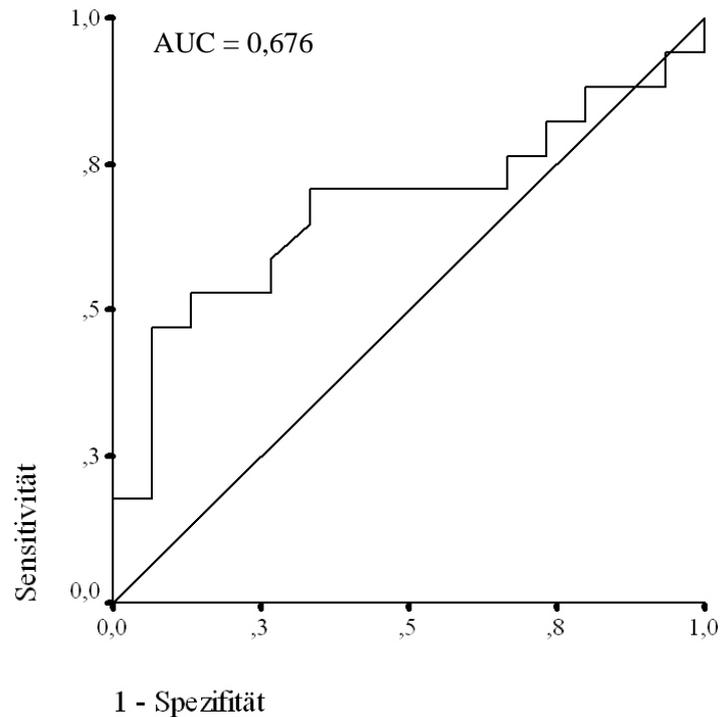


Abbildung 16: Receiver-Operating-Characteristic- (ROC-) Kurve zur Grenzwertermittlung der unmittelbar nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation bestimmten Plasma-ADMA-Konzentration bezüglich der Mortalität. Anzustreben sind Werte mit hoher Sensitivität und Spezifität, entsprechend Punkte möglichst nahe der linken oberen Ecke gelegen.

Tabelle 6: Vierfeldertafel zur Bestimmung des Odds Ratio zur Prädiktion der Mortalität anhand des unmittelbar nach Rückkehr der spontanen Zirkulation gemessenen Plasma-ADMA-Spiegels unter Verwendung des errechneten Grenzwertes. Dargestellt sind je die Anzahl der Verstorbenen und der Überlebenden mit einem ADMA-Spiegel größer oder kleiner/gleich des Grenzwertes sowie der Positive als auch der Negative Prädiktive Wert (= PPV bzw. NPV).

	<i>ADMA > 0,55 $\mu\text{mol/l}$</i>	<i>ADMA \leq 0,55 $\mu\text{mol/l}$</i>
Verstorben	7	10
Überlebend	1	14
PPV/NPV	7/8 (87,50 %)	14/24 (58,33 %)

Da die bisherigen Analysen keine eindeutigen Ergebnisse liefern, soll mittels logistischer Regressionsanalyse nachgewiesen werden, ob erhöhte ADMA-Werte zum Versterben prädestinieren. Bei Erhöhung des Plasma-ADMA-Spiegels um eine Einheit ergibt sich ein mit $p = 0,138$ nicht signifikanter Regressionskoeffizient von 3,431, außerdem ein zwar hohes, aber nicht signifikantes Odds Ratio (OR) von 30,92; KI [0,33 – 2893,33]. Ebenso zeigt der Omnibustest mit $p = 0,07$ keine Signifikanz. Der

unmittelbar nach erfolgreich durchgeführter KPR gemessene Plasma-ADMA-Spiegel ist also kein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach KPR.

6.2.4 Verlauf der Plasma-ADMA-Konzentration in den ersten drei Tagen nach KPR

In der Meßwiederholungsanalyse (siehe Abbildung 17) erkennt man einen Abfall des ADMA-Plasmaspiegels bei den Verstorbenen und einen Anstieg bei den Überlebenden. Diese Verläufe sind von direkt nach erfolgreicher KPR (Aufnahme in das Studienprotokoll) zu Tag eins mit $p = 0,025$ und zu Tag drei mit $p = 0,006$ signifikant. Die größten Differenzen finden sich innerhalb 24 Stunden nach KPR, am dritten Tag nach KPR überschneiden sich die Kurven sogar, sodass Überlebende nun höhere ADMA-Werte haben als Versterbende.

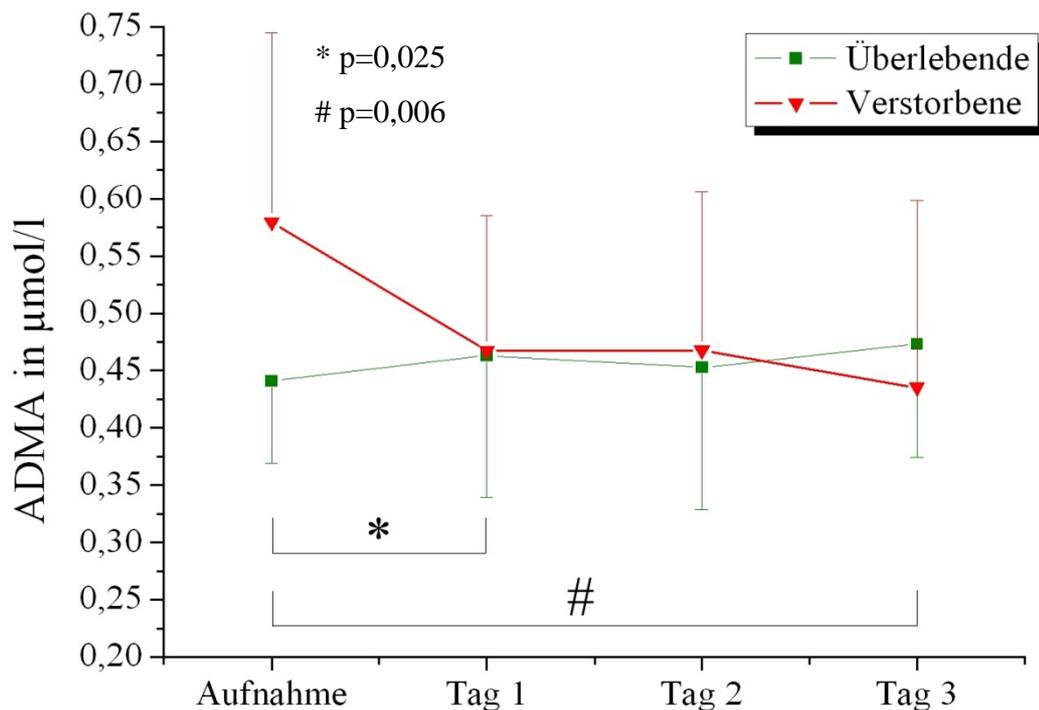


Abbildung 17: ADMA-Plasma-Spiegel in der Meßwiederholungsanalyse in den ersten drei Tagen nach erfolgreicher KPR. Angaben als Mittelwerte und Standardabweichungen. Zu erkennen ist ein signifikanter Abfall bei den Versterbenden und ein leichter Anstieg bei den Überlebenden. „Aufnahme“ entspricht erster Laborwert nach primär erfolgreicher KPR.

Bildet man die Differenz des ADMA-Wertes des ersten Tages und des unmittelbar nach Reanimation gemessenen Wertes, so ist der Mittelwert der Differenzen zwischen Verstorbenen und Überlebenden nicht unterschiedlich ($p = 0,305$). Ein Anstieg ist jedoch tendenziell mit Überleben verbunden ($OR = 4,67$; $KI [0,821-26,524]$). Noch gewissere Aussagen lassen sich bei einer Betrachtung der Bewegung zur Gegenseite treffen. Alle Patienten mit einem Abfall größer als $0,13 \mu\text{mol/l}$ werden ihre Hospitalisierung nicht überleben. So lassen sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach KPR 30,77 % der Patienten sicher identifizieren, die eine infauste Prognose aufweisen. Die Sensitivität lässt sich noch auf gut ein Drittel (35,29 %) erhöhen, wenn man zusätzlich die Patienten mit $ADMA > 0,80 \mu\text{mol/l}$ einbezieht (siehe Kapitel 6.2.3 sowie Tabelle 7).

Tabelle 7: Statistik zum ADMA-Verlauf. Alle Patienten, deren ADMA-Spiegel an Tag eins nach KPR um mehr als $0,13 \mu\text{mol/l}$ bezogen zum direkt nach erfolgreich durchgeführter KPR gemessenen Wert gefallen ist, sowie alle Patienten mit einem ADMA-Spiegel $> 0,8 \mu\text{mol/l}$ direkt nach KPR, versterben im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes. Ein Unterschreiten des direkt nach KPR gemessenen Wertes an Tag drei nach KPR um mehr als $0,07 \mu\text{mol/l}$ stellt ein 20-fach erhöhtes Risiko zu versterben dar. PPV bzw. NPV = Positiver bzw. Negativer Prädiktiver Wert, KI = Konfidenzintervall.

	Tag 1 – bei Aufnahme	Tag 3 – bei Aufnahme	
	ADMA Abfall > 0,13 $\mu\text{mol/l}$ oder ADMA > 0,80 $\mu\text{mol/l}$	ADMA Abfall > 0,07 $\mu\text{mol/l}$	ADMA Abfall > 0,13 $\mu\text{mol/l}$
Sensitivität	35,29 %	66,67 %	44,44 %
Spezifität	100,00 %	90,91 %	100,00 %
PPV	100,00 %	85,71 %	100,00 %
NPV	57,69 %	76,92 %	68,75 %
OR	Rechnung nicht möglich	20,00	Rechnung nicht möglich
95 % - KI		1,68-238,64	

Signifikante Mittelwertunterschiede bestehen bei den Differenzen der ADMA-Werte von Tag drei zu den bei Aufnahme bestimmten ($+0,043 \pm 0,096 \mu\text{mol/l}$ bei den Überlebenden vs. $-0,144 \pm 0,169 \mu\text{mol/l}$ in der Gruppe der Versterbenden; $p = 0,012$; siehe Abbildung 18). Bei einem größeren ADMA-Abfall von dem bei Aufnahme bestimmten Wert zum am dritten Tag nach KPR ermittelten Wert als $0,07 \mu\text{mol/l}$ (mittels Younden-Index-Bestimmung festgelegter Grenzwert) ergibt sich ein 20-faches ($KI [1,676-238,64]$) Risiko den Krankenhausaufenthalt nicht zu überleben. Die

Sensitivität beträgt hierbei 66,67 %, die Spezifität 90,91 %. Bei einem spezifitätsoptimierten Grenzwert von $-0,13 \mu\text{mol/l}$ lassen sich nach 72 Stunden fast die Hälfte (44,44 %) der Versterbenden sicher identifizieren (siehe Tabelle 7).

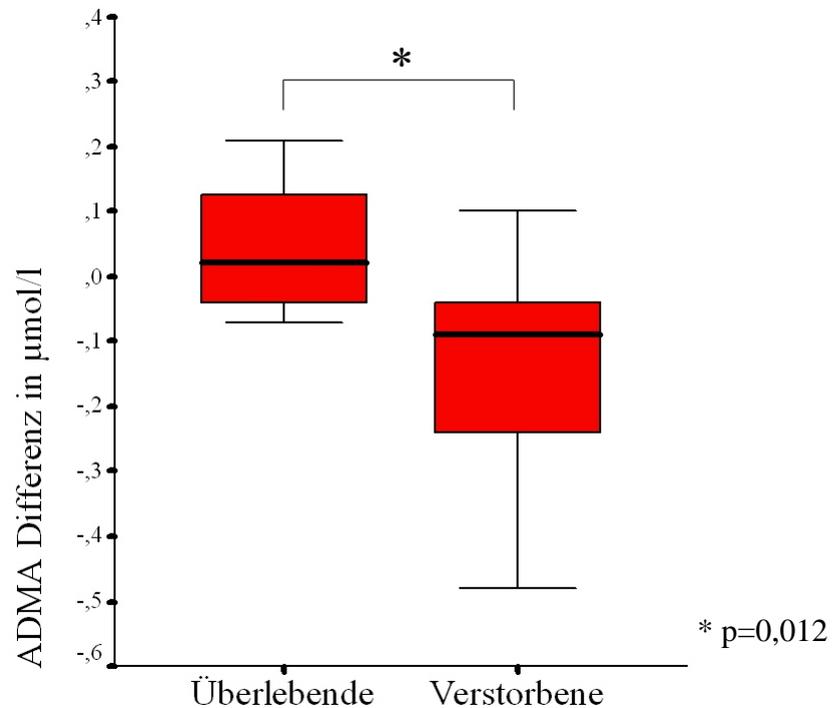


Abbildung 18: Boxplotdarstellung der Differenz der am dritten Tag nach KPR gemessenen ADMA-Spiegel zur direkt nach erfolgreich durchgeführter KPR gemessenen Plasma-ADMA-Konzentrationen im Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Der Median wird hierbei durch die dicke Horizontale innerhalb des roten Kastens dargestellt, die untere und obere Begrenzung des Kastens entsprechen dem 25 % - und dem 75 % - Quartil, minimaler und maximaler Wert sind durch so genannte „Whiskers“ außerhalb des Kastens markiert. Die Mittelwerte unterscheiden sich signifikant. Versterbende zeigen einen stärkeren Abfall.

6.2.5 Weitere mögliche Prädiktoren der Krankenhausmortalität nach KPR

Arginin und Nitrat

Mit Arginin, dem Substrat der NOS, lässt sich keine zeitnahe Aussage zur Mortalität nach KPR treffen. Unmittelbar nach Reanimation ist der Plasmaspiegel der Verstorbenen und Überlebenden gleich ($33,32 \pm 29,45 \mu\text{mol/l}$ vs. $39,65 \pm 27,95 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,551$). Erst an Tag zwei und drei nach KPR ist er bei den Verstorbenen signifikant erniedrigt ($p = 0,025$ bzw. $p = 0,036$).

Das Nitrat, ein Metabolit des durch die NOS gebildeten NO, zeigt wie ADMA die größten Unterschiede beider Gruppen direkt bei Aufnahme. Versterbende haben eine Tendenz zu höheren Werten (bei Aufnahme: $71,31 \pm 65,53 \mu\text{mol/l}$ vs. $39,00 \pm 11,79 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,069$, siehe Abbildung 19). Bei einer mittels ROC-Kurvenanalyse und Youden-Indexbestimmung ermittelten Grenzwert von $70 \mu\text{mol/l}$ lassen sich gut 40 % der später Versterbenden sicher bestimmen (Sensitivität: 41,18 %, Spezifität: 100 %, PPV: 100 %).

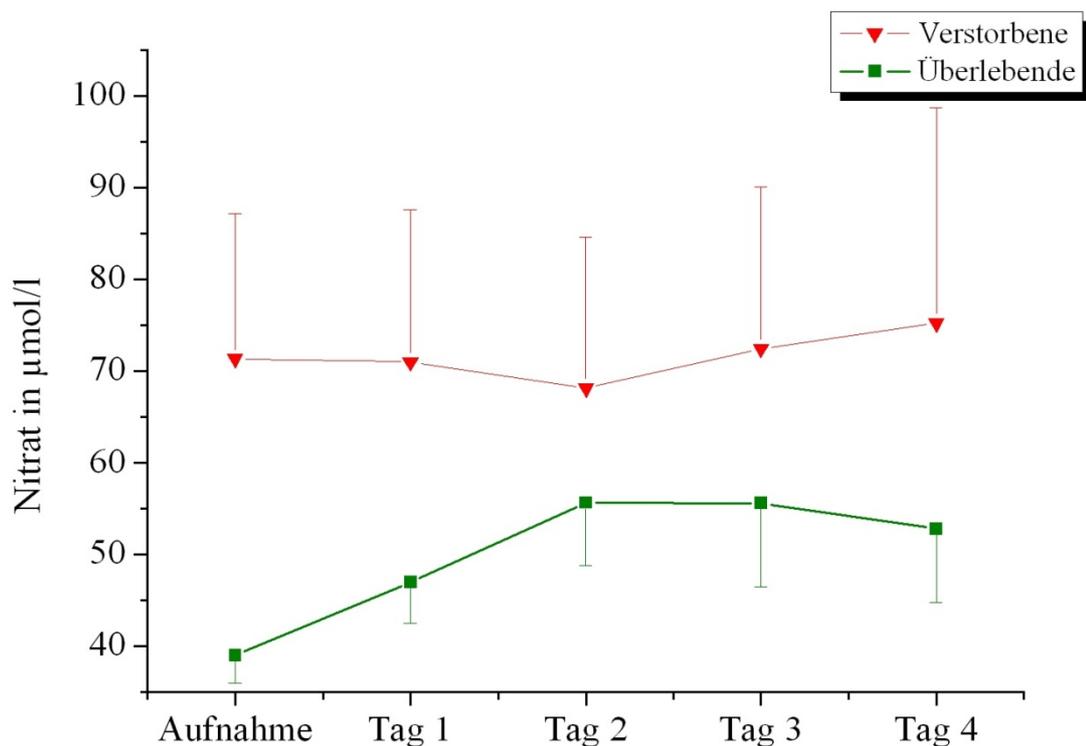


Abbildung 19: Plasma-Nitrat-Spiegel dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. Bei den direkt nach KPR (= bei stationärer Aufnahme) bestimmten Werten besteht eine Tendenz ($p = 0,069$) zu höheren Werten bei Verstorbenen gegenüber den Überlebenden.

NSE und Protein S-100B

Wie schon unter Kapitel 4.5 erwähnt, eignen sich sowohl NSE als auch Protein S-100B zur Einschätzung der Mortalität nach einer KPR. Beide zeigen jedoch bei Aufnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Versterbenden und der der Überlebenden.

Bei NSE weichen erst an Tag eins nach KPR die Mittelwerte von Verstorbenen und Überlebenden signifikant von einander ab ($50,17 \pm 40,89$ ng/ml vs. $24,96 \pm 12,06$ ng/ml; $p = 0,027$; siehe Abbildung 20). Nimmt man nach oben erläuterten Verfahren einen Grenzwert von 26 ng/ml an, so ergibt sich ein OR von 7,15; KI [1,530 - 33,372]. Nutzt man einen spezifitätsoptimierten Grenzwert von 75 ng/ml, so lassen sich gut ein Viertel der Versterbenden sicher bestimmen (Sen: 26,67 %, Sp: 100 %, PPV: 100 %).

Ähnlich wie bei NSE zeigen sich auch bei Protein S-100B erst an Tag eins und zwei nach Reanimation signifikante Unterschiede (bei Aufnahme: $1,36 \pm 1,97$ µg/l vs. $0,48 \pm 0,50$ µg/l; $p = 0,117$; Tag eins: $1,55 \pm 3,77$ µg/l vs. $0,15 \pm 0,08$ µg/l; $p = 0,0001$; Tag zwei: $1,05 \pm 2,37$ µg/l vs. $0,19 \pm 0,24$ µg/l; $p = 0,007$; siehe Abbildung 21). Da sich ja aber auch bei ADMA bei Aufnahme keine signifikanten Mittelwertunterschiede ergaben, führen wir auch an dieser Stelle die statistische Betrachtung fort. Bei einem wie oben ermittelten Grenzwert von 1,2 µg/l ergibt sich jedoch auch ein nicht signifikantes OR von 5,10; KI [0,859 – 30,266]. Ein spezifitätsoptimierter Grenzwert von 2,0 µg/l ergibt eine Sensitivität von nur 12,50 %. Zur unmittelbaren Überlebensprognose eignet sich Protein S-100B daher nicht. Anders ist dies bereits an Tag eins nach KPR. Einen Grenzwert nach obiger Bestimmung von 0,35 µg/l angenommen, ergibt sich hier eine Sensitivität von 66,67 % bei einer Spezifität und einem PPV von je 100 %. Setzt man den Grenzwert auf 0,25 µg/l, so erhält man ein OR von 22; KI [3,415 – 141,738], (Sen: 73,33 %, Sp: 88,89 %, PPV: 84,62 %).

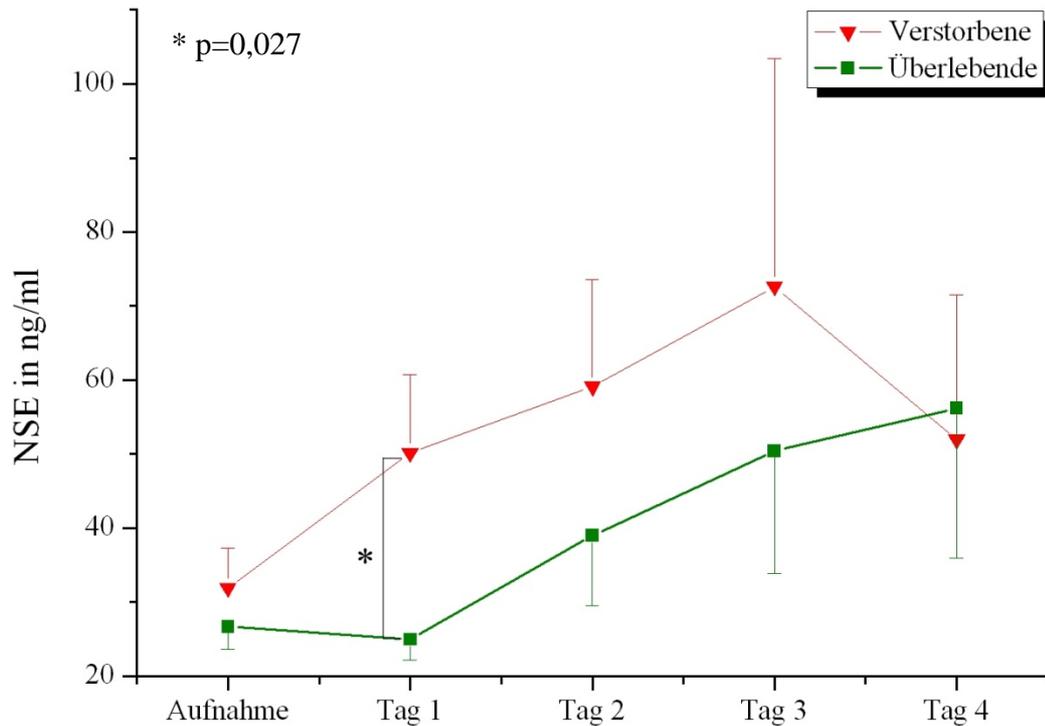


Abbildung 20: Serum-NSE-Spiegel dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. Erst an Tag eins nach KPR haben Verstorbene signifikant höhere Werte als die Überlebenden ($p = 0,027$).

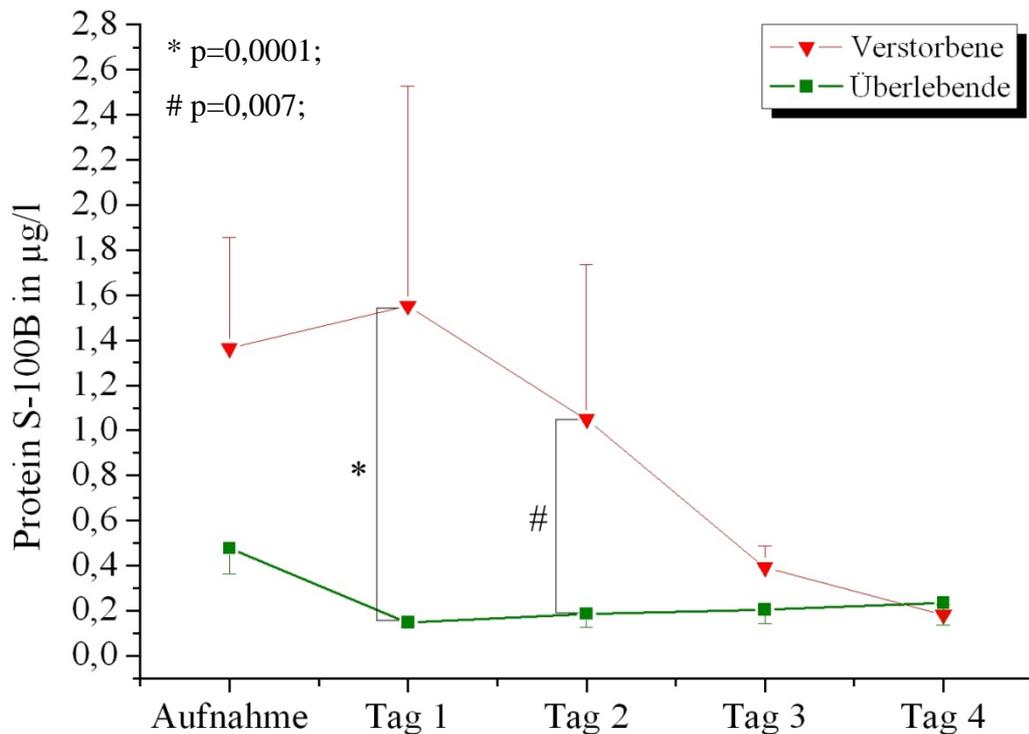


Abbildung 21: Serum-Protein-S-100B-Spiegel dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. Erst an Tag eins nach KPR haben Verstorbene signifikant höhere Werte als die Überlebenden ($p = 0,0001$).

6.2.6 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Plasma-ADMA-Spiegel und auf die Mortalität

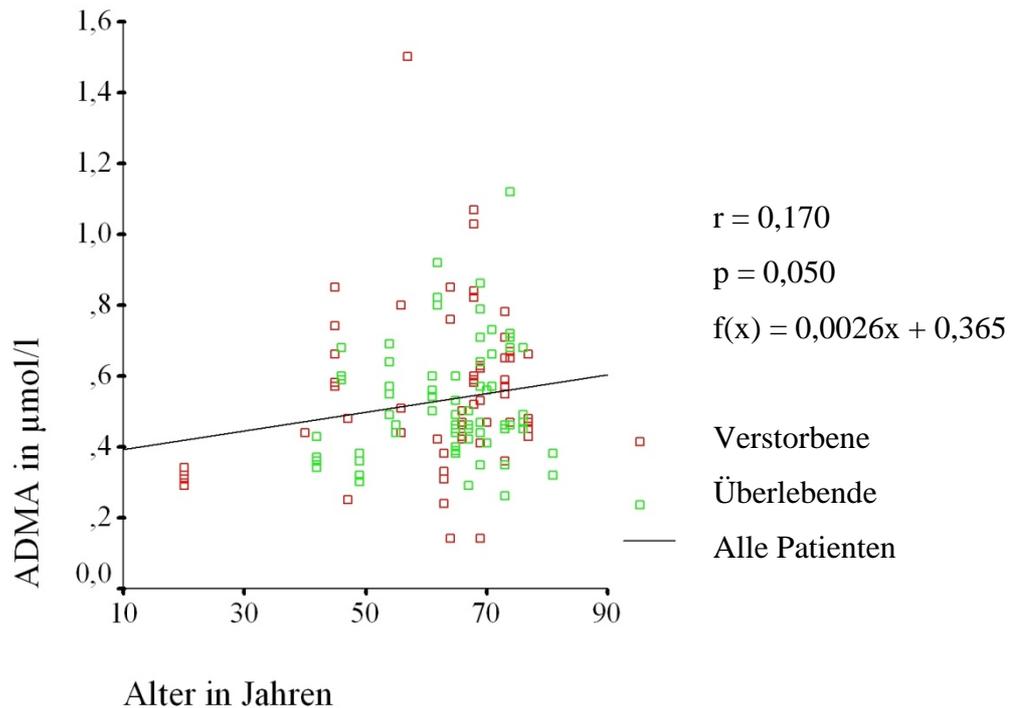


Abbildung 22: Korrelation aller gemessener Plasma-ADMA-Konzentrationen zum jeweiligen Patientenalter. Obwohl die Einzelwerte sehr stark streuen ($r = 0,17$), zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang: ältere Patienten haben höhere ADMA-Spiegel.

Wie man in Abbildung 22 sieht, sind die ADMA-Werte Überlebender und Verstorbener etwa gleich verteilt. Einen Einfluss des Alters auf das Überleben gibt es nicht. Setzt man willkürlich eine Grenze beispielsweise bei 70 Jahren kann man folgende Rechnung aufstellen: Sieben der 20 Überlebenden waren über 70 Jahre alt, fünf der 18 Verstorbenen waren ebenfalls über 70. Daraus ergibt sich mit einem Odds ratio von 0,714; KI [0,170-2,843] kein statistisch signifikanter Nachweis einer Abhängigkeit. Drei der über 70-jährigen Patienten haben ein ADMA größer als der Median (0,47 $\mu\text{mol/l}$), von vier Patienten war er kleiner oder gleich dem Median. Allerdings steigen ADMA-Werte mit zunehmendem Alter. Die Spearman-Korrelation mit $r = 0,170$ ist auf einem Niveau von 0,050 signifikant.

Auch das Geschlecht hat keinen Einfluss auf das Überleben. Sieben der 20 Überlebten sind weiblich, sechs der 18 Toten waren weiblich. Dies ergibt ein Chancenverhältnis von 0,929; KI [0,242-3,558]. Von den dreizehn Frauen hatten jeweils sechs ein ADMA größer als bzw. kleiner gleich dem Median, bei einer Frau wurde bei Aufnahme kein ADMA bestimmt.

6.2.7 Plasma-ADMA-Konzentration in Patienten direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation zur Prognose eines neurologischen Defizits

Da ein schwerer Hirnschaden nach Reanimation ein genauso unerwünschtes Ereignis wie ein Wachkoma oder der Tod ist, werden die CPC-Gruppen drei bis fünf sowie die Versterbenden in der folgenden Darstellung zusammen betrachtet und der Gruppe der Überlebenden ohne jegliche neurologische Beeinträchtigung zusammen mit den Überlebenden mit leichtem Hirnschaden (CPC eins und zwei) gegenübergestellt (siehe Kapitel 5.5). Die Gruppe der Verstorbenen und derer mit schwerem Hirnschaden entsprechend CPC drei bis fünf (= Gruppe 1) umfasst 63,2 % des Patientengutes. Die Überlebenden und die Patienten mit nur leichtem Hirnschaden entsprechend CPC eins und zwei (= Gruppe 2) stellen demgemäß 36,8 %.

Wie bei der Betrachtung des ADMAs in Bezug zur Mortalität unterscheidet sich auch hier der Mittelwert der Gruppe 1 nicht signifikant von dem der Gruppe 2 ($p = 0,145$; siehe Tabelle 8 bzw. Abbildung 23). Bei einem wie gewohnt festgelegten Limit von $0,50 \mu\text{mol/l}$ ergibt sich eine Tendenz, jedoch keine Signifikanz, bei Überschreiten einen schweren Hirnschaden zu erlangen bzw. zu versterben (OR = 9,09; KI [0,981 – 84,214]; Sen: 47,62 %, Sp = PPV: 90,91 %).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zur Plasma-ADMA-Konzentration direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation zur Prognose eines neurologischen Defizits.

<i>ADMA in $\mu\text{mol/l}$</i>		Verstorbene & schwerer Hirnschaden (CPC 3 – 5) = Gruppe 1	Überlebende & leichter Hirnschaden (CPC 1 und 2) = Gruppe 2
Patientenanzahl		21	11
Mittelwert		0,573	0,463
Standardfehler		0,063	0,038
95%-KI des Mittelwerts	Untergrenze	0,442	0,379
	Obergrenze	0,704	0,547
Median		0,48	0,45
Varianz		0,083	0,016
Standardabweichung		0,288	0,125
Minimum		0,14	0,29
Maximum		1,50	0,80
Spannweite		1,37	0,51
Interquartilbereich		0,234	0,078

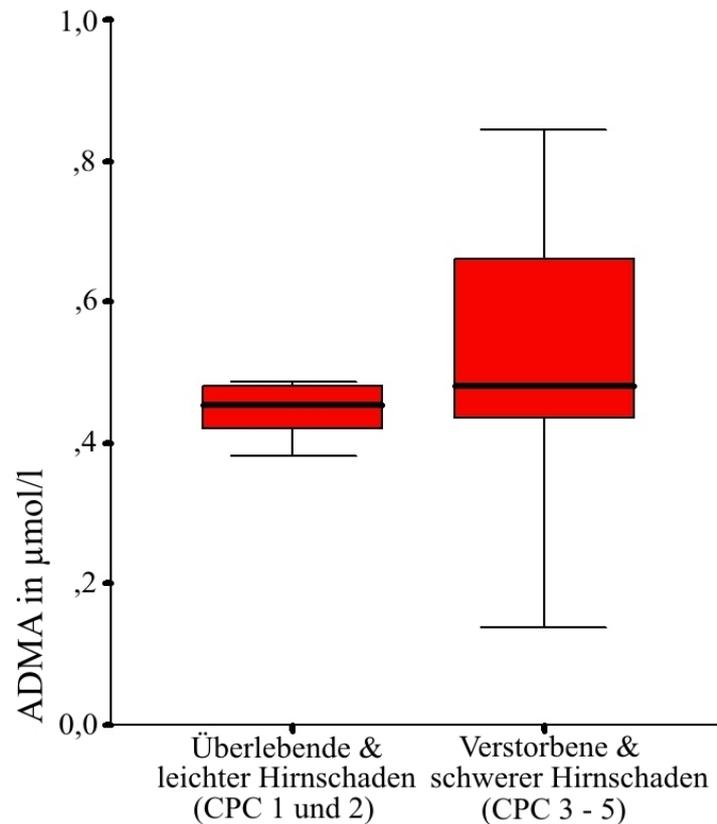


Abbildung 23: Boxplotdarstellung der direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation gemessenen Plasma-ADMA-Konzentrationen im Vergleich zwischen Überlebenden ohne und mit nur leichtem neurologischen Defizit und Patienten mit schwerem neurologischen Defizit eingeschlossen der Verstorbenen. Der Median wird hierbei durch die dicke Horizontale innerhalb des roten Kastens dargestellt, die untere und obere Begrenzung des Kastens entsprechen dem 25 % - und dem 75 % - Quartil, minimaler und maximaler Wert sind durch so genannte „Whiskers“ außerhalb des Kastens markiert. Bei nicht signifikant unterschiedlichen Mittelwerten zeigen die Verstorbenen und die Patienten mit schwerem Hirnschaden entsprechend CPC drei bis fünf jedoch, wie schon bei Betrachtung der Mortalität, eine deutlich größere Spannweite.

6.2.8 Verlauf der Plasma-ADMA-Konzentration in den ersten drei Tagen nach KPR zur Prognose eines neurologischen Defizits

Wie in Abbildung 24 ersichtlich ähnelt der Verlauf der ADMA-Spiegel beider Gruppen sehr ihren entsprechenden Gegenstücken bei der Untersuchung der Mortalität mit einem Abfall der Gruppe eins (schwerer Hirnschaden und Tod) und einem Anstieg der Gruppe zwei (leichter Hirnschaden und Überleben). Bei dieser Untersuchung auf einen Hirnschaden besteht aber nur eine Tendenz, keine Signifikanz zu eben beschriebenen Verhalten.

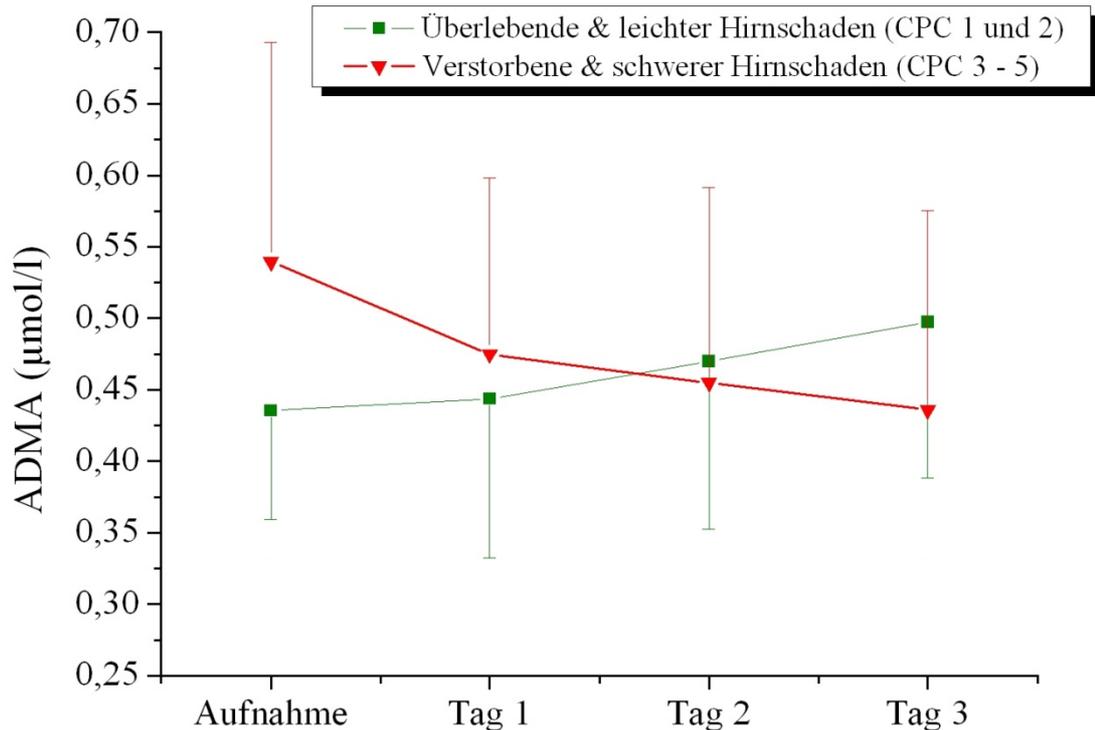


Abbildung 24: ADMA-Plasma-Spiegel in der Meßwiederholungsanalyse in den ersten drei Tagen nach erfolgreicher KPR (= Aufnahme). Angaben als Mittelwerte und Standardabweichungen. Zu erkennen ist ein Abfall bei der Gruppe 1 (Verstorbene und schwerer Hirnschaden, entsprechend CPC 3 – 5) und ein Anstieg bei der Gruppe 2 (Überlebende und leichter Hirnschaden, entsprechend CPC 1 und 2). Signifikant ist dieses Verhalten mit $p = 0,09$ jedoch nicht.

6.2.9 Weitere mögliche Prädiktoren eines neurologischen Defizits nach KPR

Arginin und Nitrat

Ähnlich wie bei der vorherigen Untersuchung in Bezug zur Mortalität zeigt sich auch hier, dass Gruppe 1 und Gruppe 2 unmittelbar vergleichbare Argininausgangswerte haben ($39,12 \pm 32,74 \mu\text{mol/l}$ vs. $30,88 \pm 17,91 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,667$). Während das Arginin der Gruppe eins kontinuierlich abfällt, steigt es in Gruppe zwei an, so dass es am dritten Tag nach KPR zu einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen kommt ($27,06 \pm 14,00 \mu\text{mol/l}$ vs. $47,10 \pm 19,36 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,004$). Eine frühzeitige Diskriminierung beider Gruppen ist nicht möglich.

Der NO-Metabolit Nitrat zeigt bei Aufnahme eine deutliche Tendenz zu höheren Werten in Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe zwei ($66,35 \pm 59,82 \mu\text{mol/l}$ vs. $36,73 \pm 10,36 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,051$). Mit dem Überschreiten eines wie zuvor bestimmten Grenzwertes von $53 \mu\text{mol/l}$ lassen sich 42,86 % der Reanimierten sicher identifizieren,

die den Krankenhausaufenthalt nicht oder nur mit schwerem Hirnschaden überleben (Sp = PPV: 100 %). Abbildung 25 zeigt den durchschnittlichen Verlauf des Nitrat-Spiegels beider Gruppen.

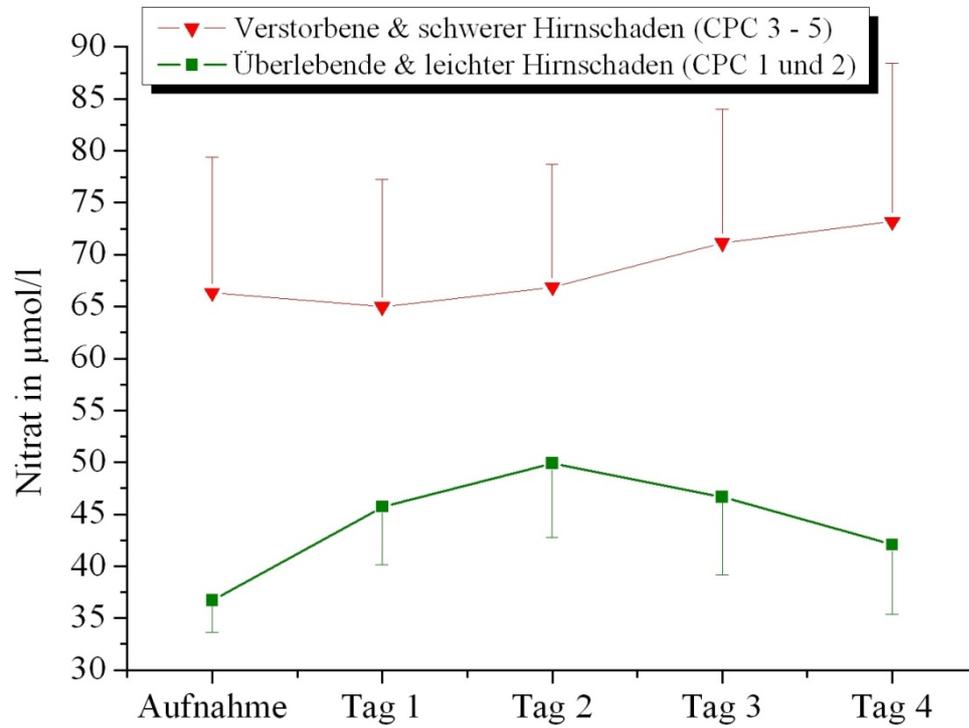


Abbildung 25: Plasma-Nitrat-Konzentration dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. Unmittelbar nach KPR haben Verstorbene und Patienten mit schwerem Hirnschaden entsprechend CPC drei bis fünf eine Tendenz ($p = 0,051$) zu höheren Werten als die Überlebenden und Patienten mit nur leichtem Hirnschaden entsprechend CPC eins und zwei.

NSE und Protein S-100B

Da bei Aufnahme beide Gruppen gleiche Werte für NSE aufweisen, ist, wie auch in Bezug auf die Mortalität, kein Zusammenhang in Hinsicht auf das Vorliegen eines neurologischen Defizits festzustellen. Signifikante Mittelwertunterschiede beider Gruppen sind erst ab Tag eins zu finden, da das NSE der Patienten der ersten Gruppe bis zum dritten Tag stetig ansteigt, während das der zweiten Gruppe leicht abfällt (siehe Abbildung 26). Zieht man zur Bestimmung des Odds ratios am ersten Tag nach Reanimation einen wie gewohnt gewonnen Grenzwert von 26 ng/ml heran, so ergibt sich mit einer Spezifität von 84,62 % und einem PPV von 87,50 % ein 12,83-fach erhöhtes Risiko (KI [2,154 – 76,449]) bei einem erhöhten NSE einen schweren

Hirnschaden zu erleiden bzw. zu versterben. Bei einem Überschreiten von 75 ng/ml erhält man eine Spezifität sowie ein PPV von 100 % bei einer Sensitivität von 20,00 %.

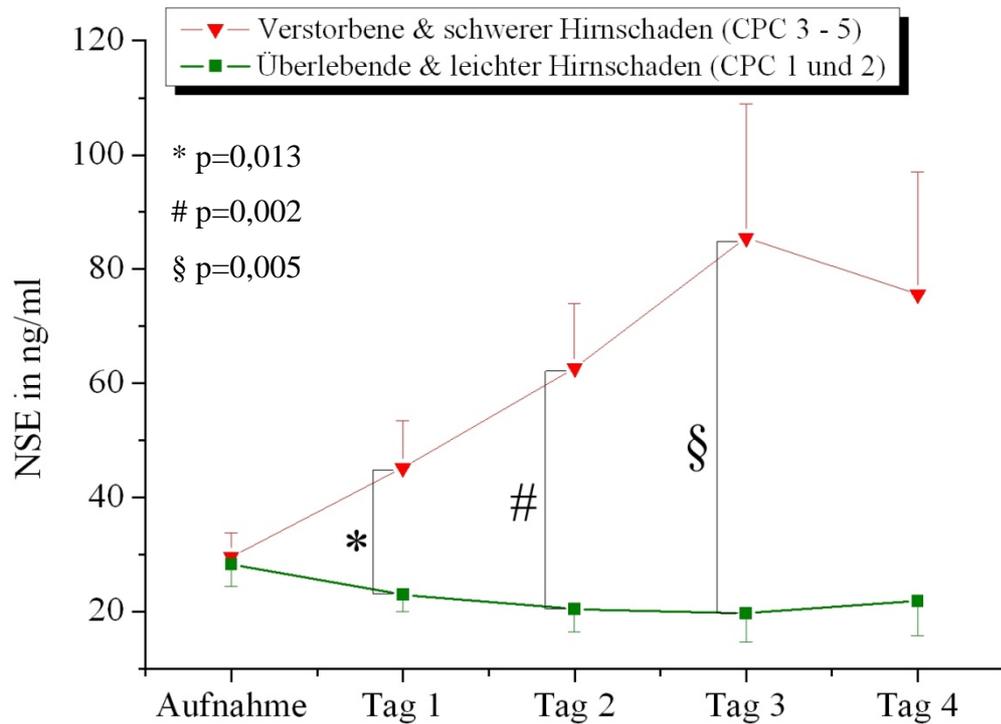


Abbildung 26: Serum-NSE-Konzentration dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. An Tag eins, zwei und drei nach KPR haben Verstorbene und Patienten mit schwerem Hirnschaden entsprechend CPC drei bis fünf signifikant höhere Werte als die Überlebenden und Patienten mit nur leichtem Hirnschaden entsprechend CPC eins und zwei. Von direkt nach KPR bis zu Tag drei nach KPR divergieren die Graphen beider Gruppen um sich anschließend wieder anzunähern.

Wie Abbildung 27 zeigt verhält sich das Protein S-100B deutlich anders. Die Gruppe der Verstorbenen und der Patienten mit schwerem Hirnschaden hat von Aufnahme an eine Tendenz zu höheren Werten, ab Tag eins signifikant. Die Werte der Gruppe eins fallen aber im Verlauf und nähern sich denen der Gruppe zwei. Schon bei Aufnahme lässt sich ein Odds Ratio von 9,75; KI [1,070 – 88,878] bei einem gerundeten Grenzwert von 1,0 µg/l mit einer Spezifität von 92,86 % und einem PPV von 90 % ermitteln. Der gerundete Grenzwert für Tag 1 nach KPR beträgt 0,20 µg/l. Damit erhält man ein OR von 12,83; KI [2,154 – 76,449]; eine Sensitivität von 70 %, eine Spezifität von 84,62 % sowie ein PPV von 87,50 %. Keiner der Patienten der Gruppe zwei hat nach 24 Stunden einen Wert über 0,35 µg/l, womit sich eine Spezifität, wie auch ein PPV von 100 % bei einer Sensitivität von 50 % ergibt.

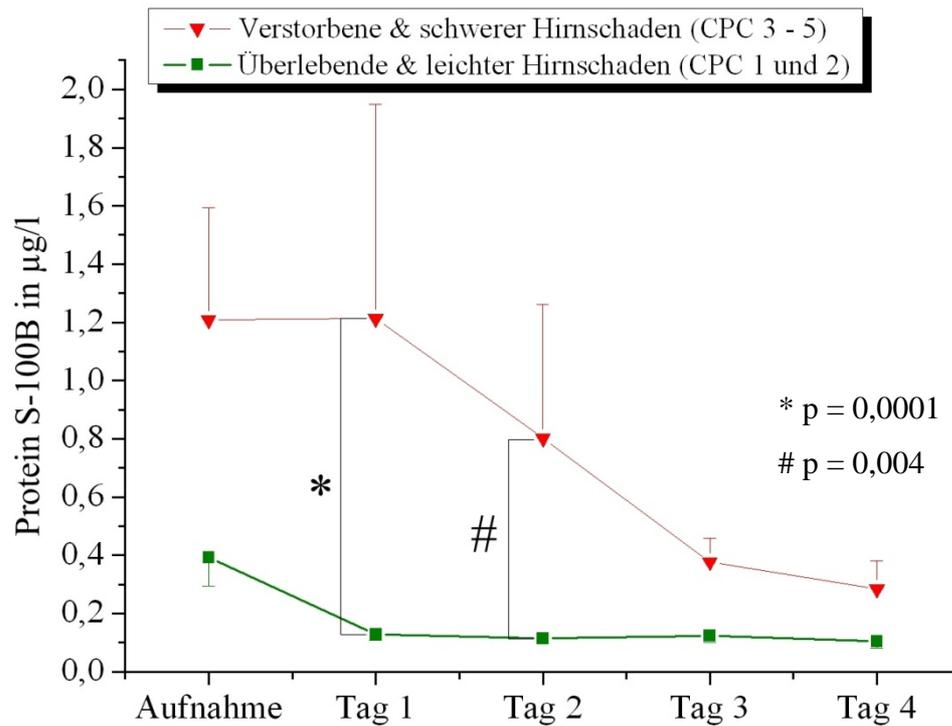


Abbildung 27: Serum-Protein S-100 -Konzentration dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme (= nach erfolgreicher KPR). An Tag eins und zwei nach KPR haben Verstorbene und Patienten mit schwerem Hirnschaden entsprechend CPC drei bis fünf signifikant höhere Werte als die Überlebenden und als Patienten mit nur leichtem Hirnschaden entsprechend CPC eins und zwei. Im weiteren Verlauf nähern sich die Graphen beider Gruppen.

6.2.10 Alter und Geschlecht

Wie schon im Kapitel zur Mortalität gesagt, haben das Alter und das Geschlecht keinen Einfluss auf das Überleben, auch hier nicht unter Berücksichtigung eines neurologischen Defizits. Über 70-jährige und Frauen haben die gleichen Chancen ohne oder mit nur leichtem Hirnschaden zu überleben wie Jüngere (OR: 1,20; KI [0,272 - 5,286]) oder Männer (OR: 1,50; KI [0,361 - 6,230]). Auch hier haben drei der über 70-jährigen Patienten ein ADMA größer als der Median von 0,47 µmol/l und vier ein ADMA kleiner oder gleich dem Median. Die Verteilung der ADMA-Spiegel der Frauen entspricht mit sechs weiblichen Patientinnen über dem Median und sechs gleich oder unterhalb des Medians der unter Kapitel 6.2.6 genannten.

6.2.11 Gegenüberstellung der KPR unter ambulanten bzw. stationären

Bedingungen

Unten abgebildete Tabelle 9 zeigt die Auftrennung des Patientenkollektivs danach, ob die Reanimation im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes oder in ambulanter Umgebung stattfand. Erstaunlicherweise finden sich signifikante Unterschiede nur bei dem Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit, welche in 15 von 16 außerhalb des Krankenhaus Reanimierter, aber nur in der Hälfte von den insgesamt 22 stationär Reanimierten zu diagnostizieren ist ($p = 0,016$). Die stationär reanimierten Patienten sind im Mittel etwa fünf Jahre jünger als die in ambulanten Rahmen reanimierten Patienten (60,20 Jahre vs. 65,75 Jahre) bei ähnlicher Geschlechtsverteilung (68,12 % vs. 62,50 % Männer). Der vorherrschende initiale Rhythmus ist in beiden Gruppen das Ventrikelflimmern bzw. die Ventrikeltachykardie (50,00 % vs. 81,25 %), eine Asystolie ist aber bei stationären Patienten doppelt so häufig anzutreffen als bei ambulanten (36,36 % vs. 18,75 %). Ein STEMI als Reanimationsursache findet sich in 31,82 % bzw. 31,25 % der Fälle, der NSTEMI ist bei einer Reanimation außerhalb des Krankenhauses etwa doppelt so oft anzutreffen als bei Reanimationen innerhalb des Krankenhauses (31,25 % vs. 13,64 %). Bei den Begleiterkrankungen sind Vitien bei stationär Reanimierten häufiger anzutreffen (72,73 % vs. 37,50 %), allerdings, wie bei allen anderen oben aufgeführten Begleiterkrankungen, ohne Signifikanz.

Bei den Laborparametern finden sich signifikante Unterschiede bei dem am vierten Tag nach KPR gemessenen ADMA ($p = 0,016$) und bei dem am Tag eins bestimmten NSE ($p = 0,001$) sowie Protein S-100B ($p = 0,027$). Direkt nach KPR ist das ADMA in der Gruppe der unter stationären Bedingungen reanimierten Patienten minimal höher als in der Gruppe der unter ambulanten Bedingungen Reanimierten ($0,56 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,51 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,377$) und bleibt auch über den gesamten Bestimmungszeitraum minimal erhöht, allerdings ohne statistische Signifikanz. Auch die Zeit unter intensivmedizinischer Betreuung sowie die Mortalität sind in beiden Gruppen annähernd gleich (stationäre vs. ambulante: $10,23 \pm 10,45$ Tage vs. $12,63 \pm 10,10$ Tage und 50 % vs. 43,75 %). Etwa die Hälfte der Überlebenden beider Gruppen zeigte ein neurologisches Defizit (stationäre vs. ambulante: fünf von elf vs. fünf von neun Patienten). In der Gruppe der stationär Reanimierten dominiert jedoch der schwere Hirnschaden (stationäre vs. ambulante: vier von fünf vs. zwei von fünf Patienten). Eine Signifikanz ließ sich bei der geringen Patientenzahl nicht nachweisen.

Tabelle 9: Charakteristika, initialer Rhythmus vor KPR (= kardiopulmonale Reanimation), KPR-Ursache, Begleiterkrankungen, Laborparameter und klinischer Verlauf der 38 Patienten bezogen auf die Umgebung der KPR (stationär bzw. ambulant). Angaben in n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Werte in Klammern = Prozent. VF/VT = Kammertachykardie/-flimmern, KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, HS = Hirnschaden, CPC = Cerebral Performance Categories Skala. p-Werte signifikanter Diskriminierungen sind rot markiert.

	Gesamt			ambulant			stationär			Test	p-Wert
	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD		
Anzahl Patienten	38			16	(42,11)		22	(57,89)			
Alter		62,54	13,00		65,75	9,88		60,20	14,65	U	0,388
Geschlecht										X ²	0,715
männlich	25	(65,79)		10	(62,50)		15	(68,18)			
weiblich	13	(34,21)		6	(37,50)		7	(31,82)			
Initialer Rhythmus										X ²	0,100
Asystolie	11	(28,95)		3	(18,75)		8	(36,36)			
VF/VT	24	(63,16)		13	(81,25)		11	(50,00)			
Anderes	3	(7,89)		0	(00,00)		3	(13,64)			
KPR-Ursache										X ²	0,380
STEMI	12	(31,58)		5	(31,25)		7	(31,82)			
NSTEMI	8	(21,05)		5	(31,25)		3	(13,64)			
Andere	18	(47,37)		6	(37,50)		12	(54,54)			
KPR-Dauer in Min.		49,37	105,67		22,23	13,41		65,41	131,35	U	0,448
Begleiterkrankungen											
KHK	26	(68,42)		15	(93,75)		11	(50,00)		X ²	0,016
Stent	3	(7,89)		1	(6,25)		2	(9,09)		X ²	0,748
Myocardinfarkt	11	(28,95)		6	(37,50)		5	(22,73)		X ²	0,321
Schrittmacher	6	(15,79)		3	(18,75)		3	(13,64)		X ²	0,670
pAVK	4	(10,53)		1	(6,25)		3	(13,64)		X ²	0,464
Insult	5	(13,16)		2	(12,50)		3	(13,64)		X ²	0,919
Diabetes mellitus	18	(47,37)		7	(43,75)		11	(50,00)		X ²	0,703
Art. Hypertonie	31	(81,58)		12	(75,00)		19	(86,36)		X ²	0,372
Hyperlipoproteinämie	19	(50,00)		7	(43,75)		12	(54,54)		X ²	0,638
Raucher	12	(31,58)		4	(25,00)		8	(36,36)		X ²	0,536
Ethanol-Abusus	5	(13,16)		3	(18,75)		2	(9,09)		X ²	0,253
Laborwerte											
ADMA in µmol/l											
Aufnahme	32	0,54	0,25		0,51	0,20		0,56	0,29	U	0,377
Tag 1	28	0,52	0,19		0,47	0,20		0,56	0,19	U	0,142
Tag 2	28	0,55	0,18		0,48	0,15		0,61	0,19	U	0,080
Tag 3	25	0,51	0,15		0,48	0,12		0,53	0,17	U	0,295
Tag 4	20	0,55	0,20		0,45	0,12		0,65	0,22	U	0,011
Nitrat in µmol/l											
Aufnahme	32	56,17	50,47	14	51,23	27,54	18	60,01	63,48	U	0,955
Tag 1	28	58,11	43,50	13	56,65	26,87	15	59,38	55,02	U	0,586
NSE in ng/ml											
Aufnahme	35	29,08	17,44	14	25,16	15,08	21	31,69	18,74	U	0,309
Tag 1	33	36,42	31,16	15	21,47	9,50	18	48,87	37,32	U	0,001
Protein S-100B in µg/l											
Aufnahme	35	0,88	1,43	14	0,38	0,37	21	1,21	1,75	U	0,089
Tag 1	33	0,77	2,60	15	0,20	0,16	18	1,28	3,48	U	0,027
Cystatin C in µmol/l											
Aufnahme	33	1,96	1,51	14	1,54	1,45	20	2,23	1,52	U	0,087
Tag 1	33	2,05	1,51		1,69	1,37		2,34	1,59	U	0,202
ITS-Verweildauer in d		11,24	10,24		12,63	10,1		10,23	10,45	U	0,312
verstorben	18	(47,37)		7	(43,75)		11	(50,00)		X ²	0,703
überlebt	20	(52,63)		9	(56,25)		11	(50,00)			
HS CPC 1 und 2	4	(20,00)		3	(75,00)		1	(25,00)		X ²	0,556
HS CPC 3 - 5	6	(30,00)		2	(33,33)		4	(66,66)			

6.2.12 Weitere Korrelationen

Temperaturabhängigkeit von ADMA

Trägt man in einem Streudiagramm (siehe Abbildung 28) alle gemessenen ADMA-Werte und die dazugehörigen Temperaturen auf, so ergibt sich eine geringgradige Abhängigkeit beider Parameter mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,410$ bei einer Signifikanz von $p = 0,01$, was einem r^2 von $0,1681$ entspricht. Niedrigere Temperaturen führen also zu höheren ADMA-Werten. Allerdings können nur etwa $16,81\%$ der Varianz durch eine Temperaturabhängigkeit erklärt werden.

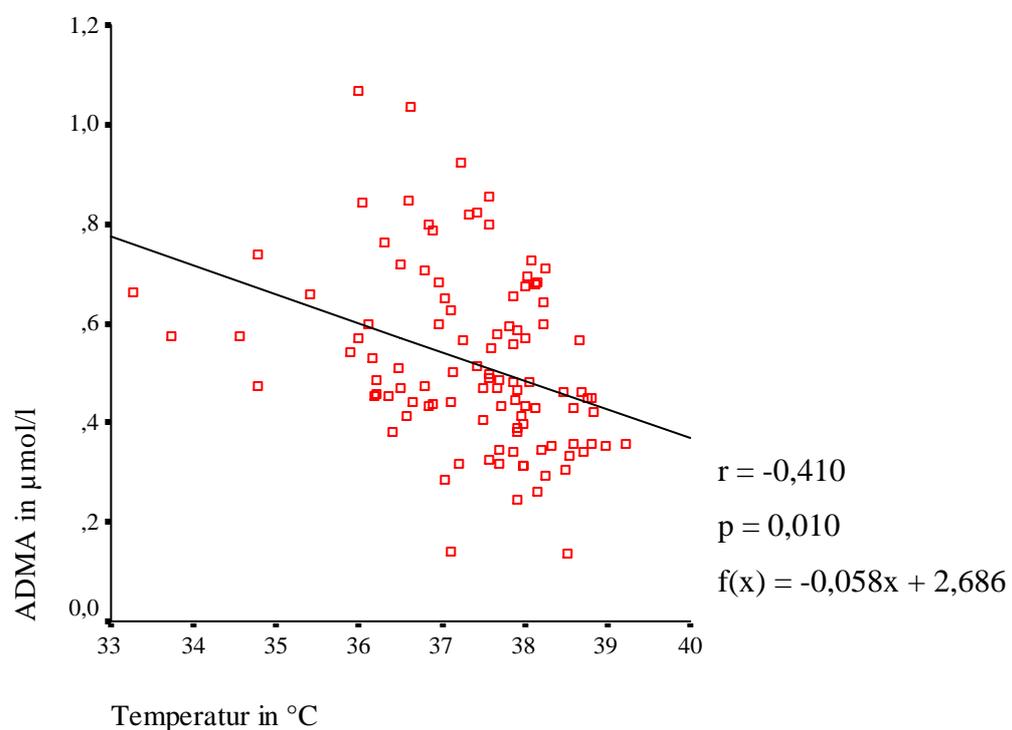


Abbildung 28: Korrelation aller gemessenen Plasma-ADMA-Konzentrationen zur jeweiligen Temperatur. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang. Bei Temperaturabnahme um ein Grad Celsius kommt es zu einem Anstieg der ADMA-Konzentration um $0,06\ \mu\text{mol/l}$.

Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Als Nierenfunktionsparameter wurden Cystatin C und die GFR gewählt. Trägt man die zugehörigen ADMA-Werte in einem Streudiagramm (siehe Abbildung 29) ein, zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang beider Parameter, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,489$, $r^2 = 0,239$ bei $p = 0,01$. Bei mangelnder Nierenfunktion steigen also auch die ADMA-Werte, wobei aber nur knapp ein Viertel

der Varianz der ADMA-Werte durch die Korrelation zu Cystatin C erklärt werden kann. Bei der GFR zeigt sich ein negativer Korrelationskoeffizient von $r = -0,286$, $r^2 = 0,082$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,01$. Nur circa 8 % der Varianz des ADMA-Spiegels lassen sich also durch eine eingeschränkte GFR erklären. Auch wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60$ ml/min) zu höheren ADMA-Werten tendieren ($0,62 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $0,45 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,064$), so haben neun von ihnen Werte unter und nur fünf Werte über dem Median von $0,47$ $\mu\text{mol/l}$. Von den 17 Patienten ohne Nierenfunktionsverlust haben acht einen Wert kleiner/gleich und neun einen Wert über dem Median.

Gegenüber den Leberfunktionsparametern ASAT, ALAT und Bilirubin konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

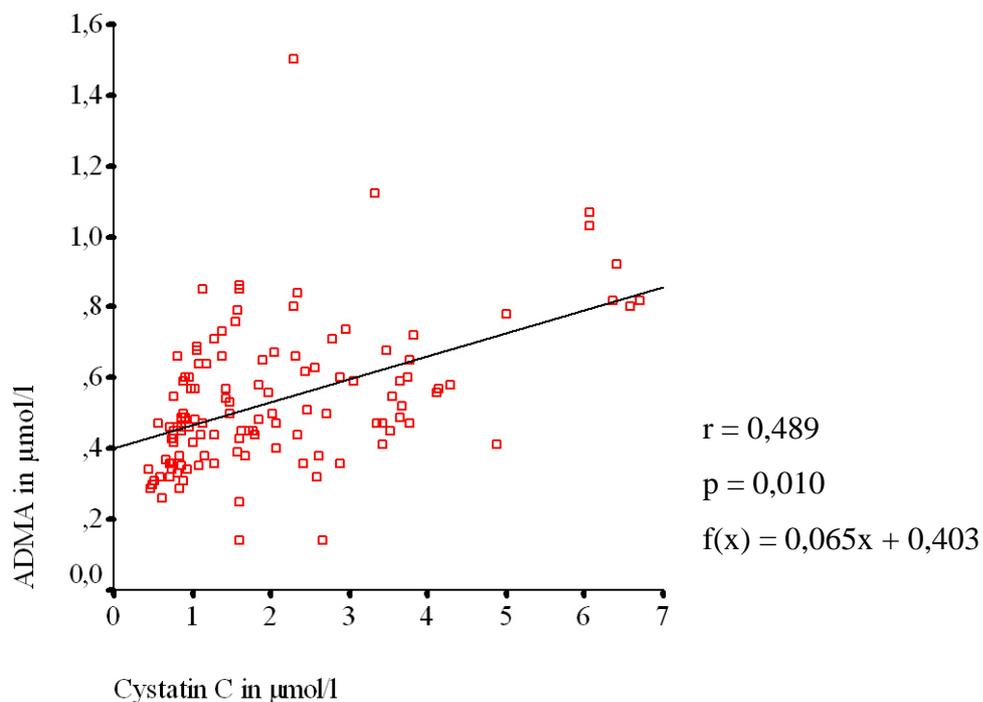


Abbildung 29: Korrelation aller gemessenen Plasma-ADMA-Konzentrationen zum Nierenfunktionsparameter Cystatin C. Es besteht ein positiver Zusammenhang: bei Erhöhung des Cystatin C um eine Einheit kommt es zu einem ADMA-Anstieg von $0,065$ $\mu\text{mol/l}$.

6.3 Therapeutische Hypothermie

6.3.1 Patientencharakteristika

Acht Patienten mit einem Altersdurchschnitt von $54,39 \pm 9,06$ Jahren und einem BMI von $24,33 \pm 10,50$ kg/m² (siehe Tabelle 10) erfüllten die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 5). Patienten des Normothermiekollektivs waren im Schnitt fast zehn Jahre älter (62,5 vs. 54,4 Jahre) und hatten einen drei Punkte höheren BMI (27,68 vs. 24,33 kg/m²). Die Mortalität lag ähnlich dem zweiten Teil der Studie bei 50 %. Von den vier Überlebenden gingen zwei in eine anschließende Pflegeeinrichtung, einer in das neurologische Rehabilitationszentrum und einer nach Hause. Von den mit Standardtherapie behandelten konnten vergleichsweise mehr in die Häuslichkeit entlassen werden (23,68 % vs. 12,50 %). Die durchschnittliche Liegezeit auf der ITS war mit $16,38 \pm 12,49$ Tagen mehr als fünf Tage länger als unter Standardtherapie ($11,24 \pm 10,23$ Tage). Dabei sind die Verstorbenen früher gestorben ($6,75 \pm 7,54$ vs. $9,67 \pm 10,12$ Tage) während die Überlebenden eine wesentlich längere intensivmedizinische Betreuung benötigten ($26,00 \pm 7,75$ vs. $12,65 \pm 10,39$ Tage).

Tabelle 10: Charakteristika der Hypothermie- im Vergleich zu Normothermiepatienten. Angaben in Mittelwert (= MW) und Standardabweichung (= SD). n = Anzahl, Angaben in Klammern = Prozent, BMI = Körpermassenindex, ITS = Intensivstation, Neuro-Reha = Neurologische Rehabilitation, KKH = Krankenhaus.

	Hypothermie			Normothermie		
	n	MW (%)	SD	n	MW (%)	SD
Anzahl Patienten	8			38		
Allgemein						
Geschlecht						
männlich	6	(75,00)		25	(65,79)	
weiblich	2	(25,00)		13	(34,21)	
BMI in kg/m ²		24,33	10,50		27,68	5,31
Alter in Jahren		54,39	9,06		62,54	13,00
Tage auf ITS		16,38	12,49		11,24	10,23
Entlassung						
Häuslichkeit	1	(12,50)		9	(23,68)	
Neuro-Reha Zentrum	2	(25,00)		5	(13,16)	
Pflegeheim	1	(12,50)		3	(7,89)	
KKH-Verlegung	0	(0,00)		3	(7,89)	
Mortalität	4	(50,00)		18	(47,37)	

6.3.2 Plasma-ADMA-Konzentration der nach KPR mit Hypothermie behandelten Patienten zur Prädiktion der Mortalität

Wie in Abbildung 30 ersichtlich liegt das direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation bestimmte ADMA der Verstorbenen unter Hypothermie im Mittel über dem der Überlebenden der Hypothermiegruppe ($0,69 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,56 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$; $p=0,496$), statistisch signifikant ist dies jedoch nicht. Des Weiteren ist der bei Aufnahme bestimmte ADMA-Wert der mit Hypothermie Behandelten höher (jedoch nicht signifikant) als der der Patienten, die die Standardtherapie erhielten ($0,62 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,54 \pm 0,25 \mu\text{mol/l}$; $p=0,229$). Da dieser Wert vor effektiver Kühlung ermittelt wurde, ist eine Abhängigkeit in dieser Hinsicht ausgeschlossen.

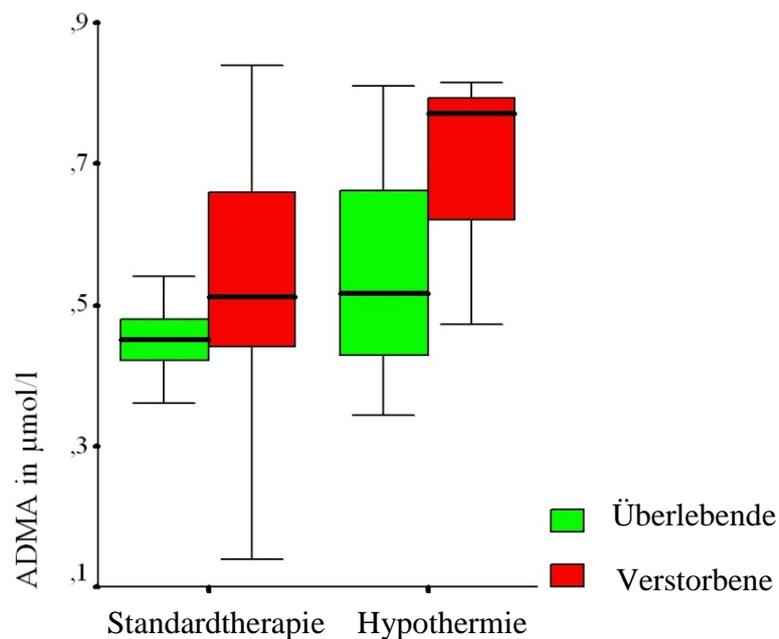


Abbildung 30: Boxplotdarstellung der direkt nach erfolgreicher KPR bestimmten Plasma-ADMA-Spiegel unter Hypothermie im Vergleich zur Standardtherapie. Der Median wird hierbei durch die dicke Horizontale innerhalb der Kästen dargestellt, die untere und obere Begrenzung des Kastens entsprechen dem 25 % - und dem 75 % - Quartil, minimaler und maximaler Wert sind durch so genannte „Whiskers“ außerhalb des Kastens markiert. Die initialen ADMA-Spiegel der Patienten der Hypothermiegruppe unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Standardtherapiegruppe.

Wie schon unter der Standardtherapie kommt es auch unter hypothermer Behandlung zu einem initialen Abfall des ADMA bei den Verstorbenen (siehe Abbildung 31). Unter hypothermer Behandlung sinken die täglich bestimmten ADMA-Spiegel aller Patienten bis zum dritten Tag nach Reanimation, um dann wieder zu steigen. In einer

Meßwiederholungsanalyse ist dieser Verlauf mit $p = 0,029$ signifikant (siehe Abbildung 32). Die Kurve der Patienten der Normothermie schwankt dagegen nur wenig um den unmittlaren Wert von etwa $0,54 \mu\text{mol/l}$.

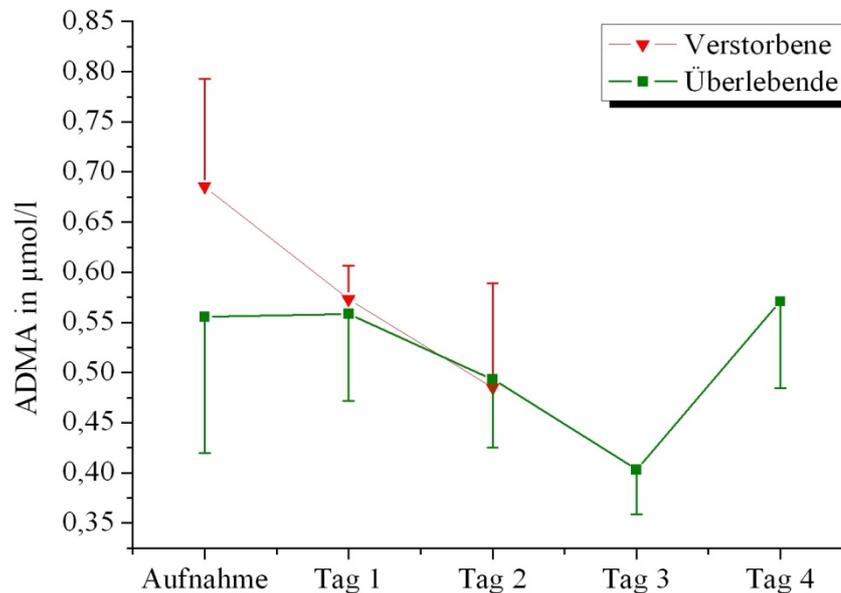


Abbildung 31: Plasma-ADMA-Konzentration unter Behandlung mit Hypothermie dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant.

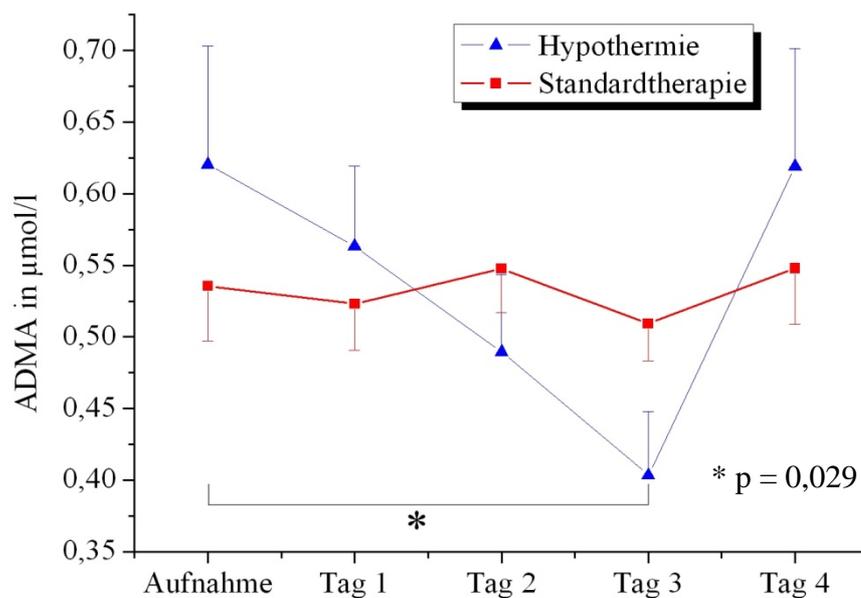


Abbildung 32: Plasma-ADMA-Konzentration unter Behandlung mit Hypothermie im Vergleich zur Standardtherapie dargestellt als Mittelwerte und Standardfehler im zeitlichen Verlauf nach stationärer Aufnahme. In der Meßwiederholungsanalyse ist der Abfall des ADMA-Spiegels der therapeutisch unterkühlten Patienten bis zu Tag drei nach KPR mit $p = 0,029$ signifikant.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über eine Auswahl an Laborparametern in Gegenüberstellung der mit Hypothermie behandelten Patienten zu den Patienten der Standardtherapie. Wie schon zu der Plasma-ADMA-Konzentration beschrieben, lassen sich auch beim Substrat der NOS, dem Arginin, sowie bei den Parametern der Nierenfunktion, Cystatin C und der glomerulären Filtrationsrate (= GFR), keine signifikanten Unterschiede finden.

Tabelle 11: Laborparameter der für 24 Stunden gekühlten Patienten im Vergleich zu Patienten des Standardtherapieregimes. Angaben in Mittelwert (= MW) und Standardabweichung (= SD), GFR = glomeruläre Filtrationsrate.

	Hypothermie		Standardtherapie		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
ADMA in $\mu\text{mol/l}$					
bei Aufnahme	0,62	0,20	0,54	0,25	0,435
Tag 1	0,56	0,14	0,52	0,19	0,616
Tag 2	0,49	0,14	0,55	0,18	0,430
Tag 3	0,40	0,08	0,51	0,15	0,254
Tag 4	0,62	0,18	0,55	0,20	0,483
Arginin in $\mu\text{mol/l}$					
bei Aufnahme	46,06	28,87	36,29	28,48	0,447
Tag 1	41,78	18,46	25,75	25,32	0,154
Tag 2	46,83	21,33	31,01	20,52	0,079
Tag 3	47,65	27,07	34,28	18,54	0,269
Tag 4	47,90	11,77	34,24	14,43	0,063
Cystatin in $\mu\text{mol/l}$					
bei Aufnahme	2,01	1,81	1,96	1,51	0,231
Tag 1	1,78	1,66	2,05	1,51	0,110
Tag 2	1,94	1,42	2,23	1,69	0,154
Tag 3	1,89	1,79	1,96	1,38	0,225
Tag 4	1,12	0,37	1,90	1,45	0,372
GFR in ml/min					
bei Aufnahme	63,42	30,99	64,72	35,59	0,993
Tag 1	60,20	27,99	58,19	38,50	0,899
Tag 2	58,59	38,88	61,96	49,47	0,869
Tag 3	58,66	31,29	71,19	55,55	0,632
Tag 4	76,29	39,64	74,74	56,39	0,954

6.3.3 Temperaturabhängigkeit

Eine Abhängigkeit des Plasma-ADMA-Spiegels von der Temperatur konnte bei den mit Hypothermie behandelten Patienten nicht gefunden werden (siehe Abbildung 33).

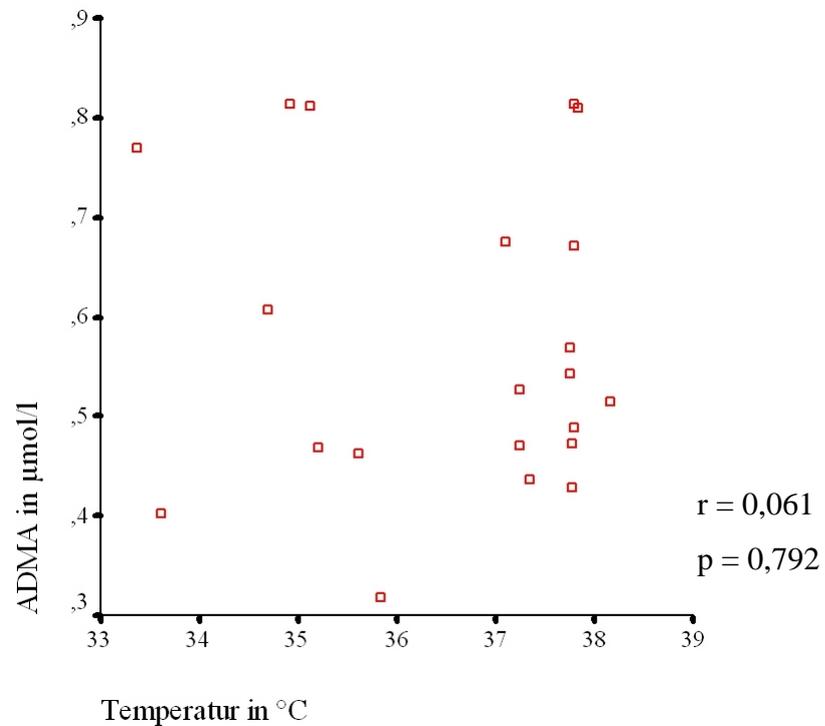


Abbildung 33: Korrelation aller gemessener Plasma-ADMA-Konzentrationen der Patienten mit hypothermer Behandlung zur jeweiligen Temperatur. Eine Korrelation lässt sich hier nicht aufzeigen.

7 Diskussion

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Frage, ob das asymmetrische Dimethylarginin ein geeigneter Laborparameter zur Prädiktion der Mortalität nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ist. Hierzu ist festzustellen, dass unmittelbar nach erfolgreicher Reanimation gemessenes ADMA von über 0,55 $\mu\text{mol/l}$ ein 9,8-fach erhöhtes Risiko darstellt, vor der Entlassung aus dem Krankenhaus zu versterben. Obwohl sich der größte Unterschied der Plasma-ADMA-Konzentration zwischen Verstorbenen und Überlebenden bereits direkt nach der KPR findet, unterscheiden sich die Mittelwerte dennoch nicht signifikant. Auch die logistische Regressionsanalyse kann die These, dass erhöhte ADMA-Werte nach KPR ein erhöhtes Mortalitätsrisiko darstellen, nicht abschließend beweisen.

7.1 Interner Vergleich der retro- und prospektiven Patientenkohorte

In der Gegenüberstellung der retro- mit der prospektiven Analyse finden sich ähnliche Charakteristika beider Kohorten. Größere Unterschiede finden sich nur beim Anteil der VT/VF am initialen Rhythmus (19 % vs. 63 %), der entlassenen Patienten mit PEG (10 % vs. 21 %) und der Dialysepatienten (19 % vs. 34 %). Letztendlich berechneten wir eine ähnliche Mortalität von 52 % gegenüber 47 %. Es ist also davon auszugehen, dass wir sowohl in der retro- als auch in der prospektiven Studie eine vergleichbare Patientenkohorte untersuchten. Weiterhin besteht kein Hinweis darauf, dass das Wissen der Ärzte, einen zu einer Studie gehörigen Patienten zu behandeln, einen entscheidenden Einfluss auf dessen Therapie hatte. Die ermittelte Mortalität ist zudem vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren.

7.2 Mortalität nach KPR

Die Angaben zur Mortalität nach KPR streuen in der Literatur sehr weit. Es lassen sich Mortalitätsraten von 25-96 % finden.¹⁰⁻²¹ Ausschlaggebend zur Beurteilung ist, ob die KPR unter stationären oder ambulanten Bedingungen stattgefunden hat und ob eine Rückkehr zur spontanen Zirkulation Patientenauswahlkriterium ist. Die Ergebnisse unserer Analysen ordnen sich in diesen Streubereich ein und sind vergleichbar mit denen von Peberdy et al. In einer 58593 Patienten aus 507 teilnehmenden

Krankenhäusern umfassenden prospektiven Studie zur KPR unter stationären Bedingungen stellen sie eine Mortalität von 81 % fest.¹⁵ Allerdings ist die fehlende Rückkehr einer spontanen Zirkulation, welche nur in gut der Hälfte der Patienten eintrat, bei ihnen kein Ausschlusskriterium. Hätten Peberdy et al. dieses zusätzliche Ausschlusskriterium angewendet, so kämen Sie auf eine mit gut 40 % ähnliche Mortalität wie in unserer Studie (50,00 %). Alter und Geschlecht der Patienten sind ebenfalls vergleichbar (Peberdy vs. Genz: 69 Jahre vs. 60 Jahre, 58 % vs. 68 % männlich). Deutliche Unterschiede finden sich im initialen Rhythmus sowie in der KPR-Dauer (Peberdy vs. Genz: 23 % vs. 81 % VF/VT, 17 Minuten vs. 65 Minuten).¹⁵ Des Weiteren schließen Peberdy et al. auch chirurgische und traumatologische Patienten ein, wir dagegen akzeptierten für unsere Studie nur Patienten mit primär kardiovaskulärer Ursache der KPR.

Bei einer Wiederbelebung in ambulantem Rahmen ist prinzipiell von einer erhöhten Sterblichkeit auszugehen, da qualifiziertes medizinisches Personal nicht umgehend vor Ort ist und eine Laienreanimation bisher nur bei einem unzureichenden Teil der Patienten durchgeführt wird. Wir beobachteten jedoch eine insignifikant geringere Mortalität der ambulant Reanimierten (44 % vs. 50 %). Am ehesten ist dies zurückzuführen auf eine Vorauswahl des ambulanten Patientenkollektivs. Denn nur die Patienten, bei denen eine Rückkehr der spontanen Zirkulation erreicht werden konnte, wurden in unsere Studie aufgenommen. Wir vermuten, dass der Anteil der Patienten, bei denen eine erneute spontane Zirkulation erzielt werden konnte, im ambulanten Kollektiv geringer ist als im stationären. So zeigt sich, dass die KPR-Bemühungen der ambulant Reanimierten nur 22 Minuten gegenüber 65 Minuten bei stationärer KPR betragen. Hielten also die Reanimationsbemühungen der Rettungskräfte länger als 22 Minuten an, war das Erreichen eines stabilen spontanen Kreislaufes und somit der Transport in unsere Einrichtung mit folgendem Einschluss in diese Studie unwahrscheinlicher. Ähnlich kann man argumentieren beim Vorhandensein eines schockbaren initialen Rhythmus (81 % vs. 50 % VT/VF). Die von uns dokumentierte Sterblichkeit von 44 % der außerhalb des Krankenhauses Reanimierten ist vergleichbar mit der Mortalität der Untersuchung der „Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ (= HACA), welche bei ambulant reanimationspflichtigen Patienten mit Standardtherapie ein Versterben von 55 % angibt, eine Rückkehr der spontanen Zirkulation vorausgesetzt.¹² Ob diese leicht höhere Sterblichkeit in dem Bezug der Angabe der Mortalität zu sechs Monaten nach KPR begründet ist, obwohl ihre Patienten

im Allgemeinen bessere Voraussetzungen hatten (HACA vs. Genz: Alter 59 vs. 65 Jahre, 96 % vs. 81 % VT/VF, 43 % vs. 94 % vor bestehende KHK, 8 % vs. 13 % cerebrovaskuläre Erkrankung und 19 % vs. 44 % Diabetes mellitus), ist unklar.

7.3 ADMA als Mortalitätsprädiktor nach KPR

Um herauszufinden, ob ADMA, neben den diversen, in der Einleitung genannten chronischen Erkrankungen, auch in einer Akutsituation wie dem reanimationspflichtigen Herzkreislaufversagen erhöht ist und möglicherweise als Prädiktor der Mortalität fungieren kann, haben wir zuerst die Mittelwerte von Überlebenden und Verstorbenen verglichen. Hier zeigte sich mit $p = 0,09$ lediglich eine Tendenz zu höheren Werten bei den Patienten, die ihren Krankenhausaufenthalt nicht überlebt haben. Hierbei bleibt offen, ob sich eine Signifikanz bei einer größeren Patientenzahl herausgestellt hätte.

Weiterhin fanden wir, dass besonders hohe ADMA-Spiegel vornehmlich in der Gruppe der Verstorbenen auftraten. Hier stellt sich die auch klinisch sehr interessante Frage, ob durch Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes später versterbende Patienten schon bei Aufnahme identifiziert werden können. Da zuvor noch niemand den ADMA-Spiegel im Rahmen einer KPR untersucht hat, fehlen jegliche Angaben zu Plasmawerten bezüglich dieser Akutsituation. Eine Möglichkeit einen geeigneten Limes zu finden ist es, den von Martens-Lobenhoffer et al. (die auch die Werte unserer Studie ermittelt haben) konstatierten Mittelwert von gesunden Probanden ($0,37 \pm 0,061 \mu\text{mol/l}$)¹²⁹ zu dem dreifachen seiner Standardabweichung zu addieren. Es ergibt sich $0,553 \mu\text{mol/l}$. Mehr als 99,7 % der als „normal“ einzuschätzenden Plasmaspiegel liegen unterhalb dieses Wertes. Eine weitere Möglichkeit liegt darin, die in den Studien von Horowitz et al.¹³² genannten, per Flüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektroskopie bestimmten Mittelwerte zu mitteln, was einen Wert von $0,548 \mu\text{mol/l}$ ergibt. In der vorliegenden Arbeit sind alle Grenzwerte mittels ROC-Kurvenanalyse und Younden-Index (YI) -Bestimmung ($\text{YI} = [\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}] - 1$) abgeleitet worden. Dieser zeigt bei maximalem YI einen Grenzwert von $0,546 \mu\text{mol/l}$. Auf Alltagstauglichkeit gerundet ergeben alle drei Verfahren einen cut-off von $0,55 \mu\text{mol/l}$.

Eine Betrachtung des Verlaufes des ADMA-Spiegels zeigte einen signifikanten Abfall bei den Verstorbenen. Ein Abfall um mehr als $0,07 \mu\text{mol/l}$ ging mit einem 20-fachen Risiko einher, vor Krankenhauserlassung zu versterben.

Ein finaler Versuch zum Nachweis der Bedeutung des ADMA's in der Prädiktion der Mortalität mittels logistischer Regression zeigte jedoch keine Signifikanz.

7.4 Vergleich der Morbidität und Mortalität in Patienten mit erhöhtem Plasma-ADMA anderer Studien

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit den Erkenntnissen von Nicholls et. al., die ADMA und Arginin bei Patienten im kardiogenen Schock nach AMI verglichen mit Patienten gleichen Alters und Geschlechts mit stabiler KHK und normaler linksventrikulärer Funktion ($EF \geq 50\%$). Ihren Daten zufolge haben Patienten im kardiogenen Schock deutlich höhere ADMA- (1,25 vs. 0,71 $\mu\text{mol/l}$) und kennzeichnend niedrigere Arginin-Werte (30,8 vs. 62,0 $\mu\text{mol/l}$) als Patienten aus der Kontrollgruppe.¹³³ Auch in unserer Studie zeigten die Verstorbenen stärkere Zeichen des kardiogenen Schocks mit im Mittel zu jedem Zeitpunkt verminderten Argininwerten (signifikant nur an Tag zwei und drei nach KPR) und zu jedem Zeitpunkt erhöhten Nitratwerten (als Abbauprodukt des NO's). Das Reaktionsgleichgewicht war also auf die Seite der Produkte verlagert. Der ADMA-Spiegel war bei den Versterbenden bereits bei Aufnahme deutlich erhöht, was als endogener Versuch der Gegensteuerung gegen die von der iNOS produzierte exzessive Menge an NO im kardiogenen Schock aufgefasst werden kann. Eine Eskalation der Schocksituation sollte so verhindert werden. Der hohe ADMA-Spiegel konnte aber aufgrund des Argininmangels, welches ebenso Substrat für die ADMA-Synthese ist, nicht lange aufrechterhalten werden, sodass daraus ein Fortschreiten der Schocksituation mit folgendem Tod resultierte. Des Weiteren hatten Patienten, die einen kardiogenen Schock erlitten und einen ADMA-Wert über dem Median hatten, laut Nicholls et al. ein 3,5-fach erhöhtes Risiko, innerhalb der nächsten 30 Tage zu versterben gegenüber Patienten mit niedrigerem ADMA.¹³³ Patienten unserer Studie mit ADMA-Werten über dem Median von 0,47 $\mu\text{mol/l}$ hatten, ähnlich der Studie von Nicholls et al., ein 4,8-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes zu versterben. Außerdem fanden Nicholls et al. ADMA als einzig unabhängigen Prädiktor der Mortalität in der logistischen Regressionsanalyse. Möglicherweise aufgrund der kleineren Patientenzahl (32 vs. 79) konnten wir keine Signifikanz bei der Durchführung unserer Analyse finden. Obwohl beide Studienpopulationen durchaus vergleichbar waren (Nicholls vs. Genz: 67 % vs. 66 % männlich; 27,4 vs. 27,7 kg/m^2 BMI; 25 % vs. 31 % LVEF) und auch Nicholls auf die

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Elektrosprayionisation und anschließender Tandemmassenspektrometrie vertraute, ergaben sich doch deutliche ADMA-Mittelwertunterschiede. Ob dieser hohe ADMA-Wert von Patienten im kardiogenen Schock bei Nicholls et al. allein durch das höhere Alter (72 vs. 62,5 Jahren) und der etwas geringeren GFR (55,4 vs. 64,7 ml/min) seiner Population zu erklären ist, ist fraglich.

Auch stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Meinitzer et al., welche an 2543 Patienten mit und 695 Patienten ohne KHK zeigten, dass sich ADMA zur Bestimmung der kardiovaskulären- und Gesamtmortalität eignet. Das zweite Quartil von ADMA entspricht ihnen zufolge einem Risikoquotienten (hazard ratio) von 1,42 bei Betrachtung der kardiovaskulären- und 1,35 bei Betrachtung der Gesamtsterblichkeit. Des Weiteren stellten sie fest, dass die ADMA-Konzentration größer in Patienten mit KHK als in Patienten ohne KHK ist (0,828 vs. 0,814 $\mu\text{mol/l}$).¹³⁴ Der initial niedrige ADMA-Spiegel der Überlebenden unserer Studie könnte somit auf einen geringeren Grad der endothelialen Dysfunktion vor der KPR hindeuten. Demnach waren diese Patienten schon in einer besseren Ausgangslage und konnten einer übermäßigen, inflammatorisch bedingten Überproduktion von NO im Rahmen einer KPR durch eine gesteigerte ADMA-Synthese entgegenwirken. Gegen diese These spricht jedoch, dass von 80 % der Überlebenden, aber nur von 56 % der Verstorbenen eine KHK vor KPR bekannt war.

Obwohl die Patienten der Studie von Meinitzer et al. keinen kardiogenen Schock erlitten bzw. nicht reanimiert werden mussten und grundsätzlich unserer Studienpopulation glichen (Meinitzer vs. Genz: 75 % vs. 66 % männlich; Alter: 64 vs. 63 Jahre; BMI: 28 vs. 28 kg/m^2 , Diabetes mellitus: 36 % vs. 47 %; arterielle Hypertonie: 75 % vs. 82 %) hatten sie doch deutlich höhere ADMA-Spiegel, als wir sie gemessen haben. Dies kann unter anderem an einem modifizierten Messverfahren, der Umkehrphasenhochleistungs-flüssigkeitschromatographie, beschrieben von Teerlink und Nijveldt, liegen,¹³⁵ bei welchem der Mittelwert für ADMA einer gesunden Kontrollgruppe mit $0,42 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$ leicht höher angegeben ist, als bei dem von uns verwendeten Verfahren nach Martens-Lobenhoffer und Bode-Böger¹²⁹ mit $0,37 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$.

Schon 2003 beschrieben Nijveldt et al. eine erhöhte Mortalität von Patienten einer Intensivstation mit Multiorganversagen, deren ADMA Werte im obersten Quartil lagen. Ihnen zufolge haben Patienten mit einem ADMA über $1,05 \mu\text{mol/l}$ ein 17-fach erhöhtes

Risiko, auf der ITS zu versterben, wobei ADMA der erste und stärkste Prädiktor in einem logistischen Regressionsmodell für Tod auf der ITS ist.³¹ Der ADMA-Grenzwert unserer Studie von 0,55 $\mu\text{mol/l}$ ist nicht weit vom 75 %-Quartil, 0,54 $\mu\text{mol/l}$ entfernt, sodass das von uns ermittelte Chancenverhältnis von 9,8 vergleichbar mit der Studie von Nijveldt et al. ist. Das höhere Versterbensrisiko in dieser Untersuchung kann sehr wohl an dem nur schwer vergleichbaren Patientengut liegen. Einschlusskriterium bei Nijveldt et al. ist der klinische Beweis der Fehlfunktion von mindestens zwei Organen unabhängig von deren Ursache.

Des Weiteren stellten sie fest, dass die ADMA-Konzentration von dem Vorhandensein eines Leberversagens abhängig ist und betonten somit die Bedeutung dieses Organs im ADMA-Stoffwechsel.^{31;136} In unserer Studie konnten wir allerdings keine Korrelation zu den Parametern eines Leberschadens ASAT (Aspartataminotransferase), ALAT (Alaninaminotransferase) und Bilirubin finden. Außerdem zeigten sie, dass die renale Komponente eines Multiorganversagens mit der SOFA-Punktzahl (sequentielle Organausfallsbewertung) korreliert. In einer schrittweisen multiplen Regressionsanalyse zeigte sich aber nur hepatisches, nicht renales Versagen als unabhängiger Faktor der ADMA-Konzentration im Plasma.

Auch wir fanden eine signifikante Korrelation des ADMA mit dem Cystatin C und der GFR. Aber nur etwa ein Viertel bzw. circa 8 % der Varianz der ADMA-Werte können durch das Cystatin C bzw. der GFR erklärt werden. Dieser schwache Einfluss zeigt sich zum Beispiel darin, dass neun von den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz \geq Stadium III nach KDOQI, ADMA-Werte unter und nur fünf von ihnen Werte über dem Median von 0,47 $\mu\text{mol/l}$ hatten.

Böger et al.¹³⁷ beschreiben den Effekt von ADMA auf die kardiovaskuläre und auf die Gesamtsterblichkeit in einer 3320 Personen starken Kohorte (Nachkommen der Framinghamstudienteilnehmer, 2956 von ihnen frei von kardiovaskulären Erkrankungen bei Studienbeginn) über einen Folgezeitraum von 10,9 Jahren. Ihnen zufolge stellt die Erhöhung des ADMA um eine Standardabweichung einen Risikoquotienten (hazard ratio) von 1,21 für die Gesamtmortalität dar. Die kardiovaskuläre Mortalität ist nach Böger et al. bei erhöhtem ADMA nicht erhöht. Ob hier wirklich kein Zusammenhang besteht, obwohl die Mehrzahl anderer Studien, wie auch der unseren, gerade die Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität durch ADMA betont, oder ob die Aussagekraft der statistischen Tests eingeschränkt ist, oder der Untersuchungszeitraum zu kurz war, bleibt offen. Des Weiteren sagen sie, dass ADMA

bei Diabetes mellitus nicht zur Mortalitätsprognose geeignet ist. Unsere Studie konnte keinen Mittelwertunterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern feststellen.

7.5 Vergleich mit anderen Parametern zur Mortalitätsprognose nach KPR

Wie oben bereits beschrieben eignet sich ADMA nur bedingt zur Mortalitätsprognose nach KPR. Wurde ein nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation gemessenes ADMA über 0,8 $\mu\text{mol/l}$ gemessen, verstarb der Patient in unserer Studie. So konnten aber nur gut 17 % der Versterbenden als solche erkannt werden.

Einziger weiterer Laborparameter unserer Studie, der zu einer Prognoseeinschätzung direkt nach KPR imstande ist, ist das Nitrat. Mit dem Überschreiten eines Grenzwertes von 70 $\mu\text{mol/l}$ ist es in der Lage, gut 40 % der Patienten mit infauster Prognose sicher zu identifizieren. Erst 24 Stunden nach dem Akutereignis lassen sich mit NSE bzw. Protein S-100 Prognosen zur Mortalität treffen. Gut ein Viertel der Versterbenden (26,67 %) können durch Überschreiten eines Grenzwertes von 75 ng/ml NSE an Tag eins nach KPR identifiziert werden. Damit erhalten wir einen ähnlichen Grenzwert wie Reisinger et al.⁸⁰, die bei einem Grenzwert von 80 ng/ml und 100 %-iger Spezifität eine Sensitivität von 63 % angeben. Mit Hilfe des Proteins S-100 konnten wir so sogar zwei Drittel der Moribunden am ersten Tag nach KPR erkennen (Grenzwert: 0,35 $\mu\text{g/l}$). Auch bei Betrachtung der Dynamik des Parameters kann ADMA hier nicht konkurrieren – ein Abfall um mehr als 0,13 $\mu\text{mol/l}$ an Tag drei nach KPR bezogen zum bei Aufnahme gemessenen Wert erbringt eine Sensitivität von nur 44,44 %.

7.6 ADMA als Prädiktor eines neurologischen Defizits

Unsere Studie sollte auch den prognostischen Wert der Plasma-ADMA-Konzentration als Prädiktor eines Hirnschadens nach KPR untersuchen. Die Mittelwerte der Gruppe der Verstorbenen und derer mit schwerem Hirnschaden entsprechend CPC drei bis fünf (= Gruppe eins) und der Gruppe der Überlebenden und die Patienten mit nur leichtem Hirnschaden entsprechend CPC eins und zwei (= Gruppe zwei) unterschieden sich nicht signifikant. Patienten mit einem direkt nach Reanimation gemessenen ADMA-Wert über 0,50 $\mu\text{mol/l}$ zeigten nur eine Tendenz, einen schweren Hirnschaden zu erleiden bzw. vor Krankenhausentlassung zu versterben. Auch hier waren die direkt

nach erfolgreicher KPR bestimmten ADMA-Werte mit dem größten prognostischen Wert für einen schweren neurologischen Schaden verbunden. Auch der Verlauf des ADMA mit einem Abfall in der Gruppe eins sowie ein Anstieg in der Gruppe zwei zeigte nur noch eine Tendenz. ADMA ist also nicht in der Lage speziell eine neurologische Beeinträchtigung nach überlebter KPR vorherzusagen. Die beobachteten Tendenzen sind auf die Gruppenzusammensetzung und den damit verbundenen Einfluss der Mortalität zurückzuführen. Um sicherzustellen, dass ADMA kein Indikator einer cerebralen Dysfunktion ist, sollten Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten und ein Vergleich zwischen Überlebenden ohne Hirnschaden und Überlebenden mit Hirnschaden stattfinden. Hierfür war unsere Studie mit sechs Patienten mit schwerem und nur vier mit leichtem Hirnschaden zu klein.

7.7 Weitere Parameter zur Prädiktion eines neurologischen Defizits

Besser zur Einschätzung eines zu erwartenden neurologischen Defizits ist das direkt nach KPR bestimmte Nitrat zu nutzen. Mit dem Überschreiten einer Konzentration von 70 $\mu\text{mol/l}$ lassen sich gut 40 % der Patienten, die einen schweren Hirnschaden entwickeln bzw. versterben werden, mit 100-prozentiger Spezifität entdecken. Das wahrscheinlich im Rahmen eines kardiogenen Schocks exzessiv produzierte NO spiegelt sich in der Konzentration des Nitrats als Abbauprodukt wider. Das für die NO-Synthese benötigte Substrat Arginin steht nun nicht mehr in ausreichender Quantität der ADMA-Produktion zur Verfügung.

NSE zeigte mit einem Odds ratio von 12,8 bei einem Grenzwert von 26 ng/ml erst 24 Stunden nach Reanimation signifikante Unterschiede für einen schweren Hirnschaden bzw. für ein Versterben. Erst ab einem NSE von über 75 ng/ml werden alle Patienten mit schwerem Hirnschaden sicher herausgefiltert. Dieser Grenzwert entspricht dem von Reisinger et al., bei denen alle reanimierten Patienten mit einem NSE-Spiegel von über 80 ng/ml mit einer Sensitivität von 63 % verstarben.⁸⁰ Wir konnten dagegen nur eine Sensitivität von 20 % erzielen. Bei anderen Autoren liegt der Grenzwert deutlich niedriger. Zandbergen et al.⁸¹ sowie Fogel et al.⁷⁶ geben zum Erreichen einer 100-prozentigen Spezifität einen Limes von 33 ng/ml an. Mögliche Ursachen hierfür sind abermals die bereits oben erwähnte Gruppenzusammensetzung oder Unterschiede in den Bestimmungsmethoden.

In Übereinstimmung mit vorherigen Studien, waren Protein S-100 Werte frühzeitig signifikant divergent in Patienten mit bzw. ohne schwerer cerebraler Funktionsstörung nach KPR.^{20;21;138} Bereits der bei Aufnahme gemessene Wert ergibt unter Verwendung eines Grenzwertes von 1 µg/l mit einem Chancenverhältnis von 9,75 ein signifikantes Risiko auf einen Hirnschaden. Damit kommen wir auf Daten vergleichbar mit denen von Böttiger et al., die zeigten, dass sich bereits 30 Minuten nach KPR signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne Hirnschaden ergeben.¹³⁸ Will man mit dem unmittelbar nach KPR bestimmten Protein S-100 jedoch mit 100-prozentiger Spezifität das zu erwartende neurologische Ergebnis vorhersagen, so muss es sich mit einer Sensitivität von 28 % erstaunlicherweise dem Nitrat mit einer oben bereits erwähnten Sensitivität von 41 % geschlagen geben. Hier ist aber anzumerken, dass Nitrat kein hirnspezifischer Metabolit sondern vielmehr Marker der allgemeinen Kreislaufsituation ist, welche einen hypoxisch/ischämischen Hirnschaden und somit unter anderem eine Protein S-100-Freisetzung nach sich ziehen kann. Ebenso gibt es Hinweise, dass erhöhte Protein S-100-Werte auch in Patienten mit Infarkt der Arteria cerebri media⁸³ sowie in Patienten mit extrakorporaler Zirkulation unter Herz-Bypass-Operation⁸² auf ein drohendes cerebrales Defizit hinweisen. Hatte ein Patient unserer Studie 24 Stunden nach KPR einen Protein S-100-Wert über 0,2 µg/l, so hatte er ein 12,83-fach erhöhtes Risiko einen schweren Hirnschaden zu erleiden bzw. zu versterben (Sen. = 70 %). Shinozaki et al. bestätigen unsere Ergebnisse mit einer Sensitivität von 62 % bei einem Grenzwert von 0,21 µg/l und konstatieren, dass das Protein S-100 dem NSE laut ROC-Kurvenanalyse im Hinblick auf die Prognose eines neurologischen Defizits überlegen ist.²⁰ Auch wir fanden darauf deutende Hinweise: An Tag eins nach KPR konnten beide Parameter mit gleicher Sicherheit einen Hirnschaden vorhersagen, das Protein S-100 konnte dies jedoch schon direkt nach der KPR. Weiterhin ließ sich mit Protein S-100 an Tag eins nach KPR bei einer Spezifität von 100 % eine Sensitivität von 50 % erreichen. NSE erkennt hier nur 20 %.

7.8 Therapeutische Interventionsmöglichkeiten

7.8.1 Einsatz der therapeutischen Hypothermie in Patienten nach KPR

Unsere Erfahrungen mit dem Einsatz der Hypothermie in Patienten nach erfolgreicher KPR können die Ergebnisse der zwei renommierten Studien des New England Journal of Medicine^{11;12}, bei denen eine geringere Mortalität unter Hypothermie im Gegensatz

zur Normothermie nachzuweisen war (51 % vs. 74 %¹¹ und 41 % vs. 55 %¹²) nicht bestätigen. Zwar ist die Mortalität in unserer Studie durchaus vergleichbar, jedoch sehen wir keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsformen (50 % bei Hypothermie vs. 47 % bei Normothermie). Schlüsselt man dies weiter auf, so zeigt sich, dass nur ein Viertel der Überlebenden in die Häuslichkeit entlassen wurden, während dies bei fast der Hälfte (45 %) der mit Standardtherapie Behandelten der Fall war. Dafür gab es doppelt so viele Überweisungen in ein neurologische Rehabilitationszentrum (25 % vs. 50 %) bzw. in ein Pflegeheim (15 % vs. 25 %) in der Hypothermiegruppe. Obwohl die Unterschiede nicht signifikant sind, haben die Patienten der Hypothermiegruppe schon vor dem Einsetzen der Kühlung höhere ADMA-Werte als die Patienten der Normothermiegruppe ($0,62 \pm 0,20 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,54 \pm 0,25 \mu\text{mol/l}$). Ein morbiderer Patientenstamm wird daher angenommen, obgleich die Patienten fast zehn Jahre jünger waren als die unter Normothermie behandelten Patienten (54,39 vs. 62,54 Jahre; $p=0,039$). Sehr interessant ist, dass die ADMA-Werte bis zum dritten Tag nach Kühlung signifikant sinken. Dies widerspricht der in Abschnitt 6.2.12 gefassten Aussage einer negativen Korrelation beider Parameter. Ob dies auf einen ersten therapeutischen Effekt zurück zu führen ist, ist fraglich. Die These eines maroderen Patientengutes unterstützt auch der Fakt, dass die intensivmedizinische Therapie unter Hypothermie länger dauert als unter Standardtherapie: 16,38 Tage gegenüber 11,24 Tagen, wobei Patienten mit infauster Prognose früher versterben (6,75 vs. 9,67 Tagen) und Überlebende mit 26,00 Tagen doppelt so lang für eine intensivmedizinische Sanierung benötigen. Das mag aber auch daran liegen, dass nur 40 % der Überlebenden unter Normothermie einen Hirnschaden hatten, aber 75 % der kurzfristig unterkühlten Patienten. Mit einer höheren Patientenzahl wäre man im Stande solche Gruppenunterschiede auszugleichen und eine genauere Aussage zum Einfluss der Hypothermie auf die Mortalität und auf ein neurologisches Defizit zu treffen.

7.8.2 Nutzen einer Argininsupplementation

J.P. Cooke zufolge haben Patienten mit atherosklerotischen Risikofaktoren, endothelialer Dysfunktion und KHK eine verminderte Bioverfügbarkeit an NO.¹³⁹ Dies führt zur Annahme, dass eine Verabreichung von Arginin eine erhöhte NO-Produktion nach sich ziehe, welche sich positiv auf kardiovaskuläre Erkrankungen auswirke. Für

die Behandlung der Hypertonie¹⁴⁰ und für eine verbesserte Endothelfunktion bei Patienten mit Hypercholesterinämie¹⁴¹ sowie bei Patienten mit Angina pectoris ohne Stenose im Koronarangiogramm (Koronarsyndrom X)¹⁴² ließ sich ein Nutzen einer Argininverabreichung nachweisen, für eine Argininsubstitution nach einem Myocardinfarkt wurde aber eine erhöhte Mortalität nachgewiesen.¹⁴³ Da nur ein Patient unserer Studie keinen AMI als Reanimationsursache hatte (er wurde im Rahmen eines Aufenthalts in der HNO bei mit Ersatz behandelte Mitralklappeninsuffizienz asystol), ist eine therapeutische Verabreichung von Arginin auch im Zuge der Behandlung nach erfolgter KPR nicht indiziert. Nimmt man eine kompetitive Bindung zwischen NOS und Arginin bzw. dem NOS-Inhibitor, dem zweifach asymmetrisch methylierten Arginin (ADMA), an und berücksichtigt den durch ADMA-Überschuss und Arginin-Mangel gekennzeichneten Zustand des kardiogenen Schocks (in unserer Studie nur am zweiten und dritten Tag nach KPR signifikant), so ist die NOS bereits stärker gehemmt als im Zustand gleicher Konzentrationen von ADMA und Arginin. Da bei einem durch kardiogenen Schock komplizierten Myocardinfarkt, wie in der Einleitung bereits erwähnt, hohe Konzentrationen des NO vorliegen, ist eine weitere Synthesesteigerung durch einen zugeführten Überschuss an Substrat und damit eine weitere Enthemmung der NOS kontraproduktiv. Nur bei chronischen, hämodynamisch nicht kompromittierenden Erkrankungen ist eine Argininsupplementation sinnvoll.

7.8.3 Gabe von NOS-Inhibitoren

Es gibt Berichte denen zu Folge die Gabe von NOS-Inhibitoren (NG-Monomethyl-L-Arginin [L-NMMA] und NG-Nitro-L-Arginin [NNA]) zu einem Anstieg des systemischen Widerstands und des mittleren Blutdruckes sowie einem Abfall des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens in Tieren¹⁴⁴ und Menschen¹⁴⁵ führt. Indikation eines solchen Stoffes wäre die hyperdynamische Form des septischen Schockes. Eine multizentrische, plazebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie an Patienten im septischen Schock zeigte aber eine erhöhte Mortalität bei der Anwendung eines solchen Hemmstoffes der NOS (NG-Methyl-L-Arginin-Hydrochlorid).¹⁴⁶ Nach KPR ist zwar ein Anstieg des mittleren Blutdruckes wünschenswert, nicht jedoch auf Kosten eines verminderten Herzminutenvolumens. Des Weiteren ist in Patienten nach KPR, die ihren Krankenhausaufenthalt nicht überleben werden, das ADMA, ein biologischer

NOS-Inhibitor, bereits erhöht. Indikation zum Einsatz zusätzlicher NOS-Inhibitoren besteht also nicht.

7.9 Schlussfolgerungen

Wir konnten zeigen, dass es keinen eindeutigen Hinweis dafür gibt, dass ADMA die Mortalität nach KPR vorhersagt. Es zeigte sich allenfalls eine Tendenz. Wobei in der von uns untersuchten Kohorte Patienten mit einem unmittelbar nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation gemessenen ADMA von mehr als $0,55 \mu\text{mol/l}$ ein 9,8-faches Risiko hatten, vor Entlassung aus dem Krankenhaus zu versterben. Zur Einschätzung eines neurologischen Defizits nach erfolgreicher KPR ist ADMA ebenfalls nicht geeignet.

Weitere Studien an größeren Patientenkollektiven sollten folgen, um endgültig den Nutzen des ADMA zur Prädiktion der Mortalität zu be- bzw. zu widerlegen sowie den mortalitätsreduzierenden Effekt der therapeutischen Unterkühlung, zu bestätigen. Da eine exakte Messung des ADMA noch immer verhältnismäßig aufwendig ist und großzügig ausgestatteten Labors vorbehalten ist, sollte ADMA zunächst nur an Universitätskliniken und größeren Facheinrichtungen mit entsprechender Ausstattung und hohem Patientenaufkommen im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.

Aktuelle Studien untersuchen das Angiotensin 2 (Ang-2) als weiteren Parameter der endothelialen Dysfunktion. Von Endothelzellen freigesetzt korreliert es nicht nur mit der Ausprägung einer KHK und pAVK in Patienten mit chronischer Nierenerkrankung¹⁴⁷, gilt als Prädiktor für Myocardinfarkt und Insult in Patienten mit Hypertonie¹⁴⁸ sondern korreliert auch mit dem Ausmaß einer Gewebhypoxie.¹⁴⁹ Zukünftige Studien werden zeigen, ob mit dem Ang-2 besser als mit dem von uns untersuchten ADMA das Ausmaß einer cerebralen Dysfunktion als auch die Mortalität nach einer KPR vorherzusagen ist.

8 Zusammenfassung

Bei der ischämischen Herzerkrankung, der führenden Todesursache weltweit¹⁻⁴, ist der plötzliche Herzstillstand für mehr als 60 % der Todesfälle verantwortlich.⁵ Schnellst möglich durchgeführte Maßnahmen zur kardiopulmonalen Reanimation (KPR) erhöhen die Chance, einen plötzlichen Herzstillstand zu überleben. In der Literatur finden sich divergente Angaben zur Mortalität nach KPR mit Mortalitätsraten von 25-96 %.¹⁰⁻²² Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Sterberate von am Universitätsklinikum Magdeburg behandelten Patienten mit plötzlichem Herzstillstand zu bestimmen. Weiterhin soll untersucht werden, ob das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) als bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor eine Prädiktion des Überlebens und eines neurologischen Defizits nach primär erfolgreicher KPR erlaubt. In weiteren Schritten soll ein eventueller Einfluss der milden therapeutischen Hypothermie auf die Mortalität untersucht werden.

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer primär kardiovaskulären Ursache des Herzstillstandes in denen die Rückkehr einer spontanen Zirkulation erreicht werden konnte. Alle Patienten wurden zunächst mechanisch beatmet und entsprechend ihrer klinischen Situation, wenn nötig auch mit Katecholaminen, behandelt. ADMA sowie andere Laborparameter sind im Rahmen eines Studienprotokolls aus Proben venösen Blutes direkt sowie 24, 48, 72 und 96 Stunden nach KPR bestimmt worden. Die Einteilung eines neurologischen Defizits erfolgte mit Hilfe der Cerebral Performance Categories Skala (CPC). Die Einleitung und Aufrechterhaltung einer therapeutischen Hypothermie für 24 Stunden (Temperatur von 34 °C) erfolgte teils mit Kühldecken, teils mit einem endovaskulären Katheterkühlsystem.

Vom 01. Januar 2006 bis zum 29. Februar 2008 fanden wir 77 konsekutive, den Einschlusskriterien entsprechende Patienten. Die 38 Patienten der prospektiven Teilstudie zeigten eine mit 47 % vergleichbare Mortalität wie die 31 der retrospektiven Teilstudie zugehörigen Patienten mit 52 %. Trotz fehlendem signifikanten Mittelwertunterschied zwischen Versterbenden und Überlebenden hatten Patienten mit einem direkt nach KPR gemessenen ADMA-Spiegel von $> 0,55 \mu\text{mol/l}$ ein 9,8-fach erhöhtes Risiko (Konfidenzintervall (KI) [1,036 - 92,700]) mit einer Spezifität (Sp.) von 93 % und einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 88 %, vor der Entlassung aus der stationären Behandlung zu versterben. Die logistische Regressionsanalyse widerlegt jedoch einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Plasma-ADMA-Konzentration

und der Mortalität. Mit dem direkt nach Rückkehr einer spontanen Zirkulation bestimmten ADMA, ist man nicht in der Lage, eine Aussage über ein drohendes neurologisches Defizit zu treffen, wohl aber mit dem Protein S-100. Mit einem Grenzwert von 1 µg/l prognostiziert es ein 9,75-fach (KI [1,070 – 88,878]) erhöhtes Risiko, einen schweren Hirnschaden entsprechend Cerebral Performance Categories Skala drei bis fünf zu erleiden bzw. zu versterben.

Mit einer leicht erhöhten Sterblichkeit gegenüber der Normothermiegruppe von 50 % können unsere Erfahrungen den aktuellen Trend der Forschung, Hypothermie führe zu niedrigeren Mortalitätsraten, nicht bestätigen.

Da erste Analysen auf eine Korrelation zwischen der direkt nach KPR bestimmten plasmatischen ADMA-Konzentration und der Mortalität hindeuten, es aber keine signifikanten Mittelwertunterschiede gibt und auch die logistische Regressionsanalyse ADMA nicht als unabhängigen Prädiktor der Mortalität ausweist, sind weitere klinische Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig, um den prognostischen Wert erhöhten Plasma-ADMAs bezüglich der Mortalität abschließend zu klären.

9 Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. Helmut Klein**, emeritierter Direktor der Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Magdeburg, danke ich für die Überlassung meines Promotionsthemas.

Großen Dank schulde ich Herrn **Prof. Dr. med. Andreas Götte** für die engagierte Betreuung und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der kardiologischen Klinik, speziell Herrn **Dr. med. Karl-Heinz Binias**, für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und für die nette Hilfe bei der Probengewinnung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. Friedemann Awiszus** für die heitere Unterstützung bei der Statistik bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin dem Institut für klinische Pharmakologie, speziell Frau **Prof. Dr. med. Stefanie-M. Bode-Böger** und Herrn **Dr. rer. nat. Jens Martens-Lobenhoffer**, für die Bestimmung der ADMA-, Arginin-, Nitrat- und Nitritwerte sowie für die Einführung in die technische Verfahrensweise der Messungen.

Großen Dank richte ich auch an meine Eltern, die mir mein Studium und damit auch die hier vorliegende Arbeit erst ermöglicht und mir während der ganzen Zeit nicht nur seelischen und moralischen Beistand geleistet haben.

10 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Die Bedeutung des Asymmetrischen Dimethylarginins
zur Prädiktion der Gesamtmortalität nach erfolgreicher
kardiopulmonaler Reanimation**

in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Helmut Klein

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Götte

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 27.06.2011

Unterschrift

11 Bildungsweg

Persönliche Angaben:

Name: Conrad Friedrich Genz
Geburtsdatum und –ort: 05.03.1982 in Gardelegen
Eltern: Annerose Genz, geboren am 06.09.1955
Peter Genz, geboren am 25.07.1953

Schulbildung:

1988-1992: Werner-Seelenbinder-Grundschule Jävenitz
1992-1998: Geschwister-Scholl-Gymnasium Gardelegen
1998-1999: Moline High School in Moline, Illinois, USA
1999-2002: Geschwister-Scholl-Gymnasium Gardelegen / Abitur

Zivildienst:

2002-2003: 10 Monate Zivildienst im Altmark-Klinikum Gardelegen
bis September 2003: 3 Monate Tätigkeit im Pflegedienst des Altmark-Klinikum
Gardelegen

Hochschulausbildung:

2003-2009: Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-
Universität Magdeburg

September 2005: Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
mit der Note - gut - bestanden

2006-2007: Famulatur am/in der:
Universitätsklinikum Magdeburg, Gefäßchirurgie
Princess of Wales Hospital in Wales, Kardio-/Pulmologie
Universitätsklinikum Magdeburg, Internistische
Intensivstation
Praxis am Dom in Magdeburg, Kardiologie

2008-2009: Praktisches Jahr am:
Kantonales Spital Altstätten in der Schweiz, Anästhesie
Kreis Krankenhaus St. Marienberg in Helmstedt, Chirurgie
Kreis Krankenhaus St. Marienberg in Helmstedt, Innere
Medizin

November 2009: Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
mit der Note - gut - bestanden

seit Januar 2010: Assistenzarzt Universitätsklinikum Magdeburg

Magdeburg, den 27.06.2011

Unterschrift

12 Anlagen

12.1 Bogen zur Patientendatenerfassung



Aufnahmebogen

AFRIKA - Protokoll



Patientenaufkleber Name: Vorname: Geburtsdatum:	Datum: Lfd. Nr.:
CPR Ort: Uhrzeit: Dauer: Vorläufige Diagn.:	Medikamente (Während CPR:) Σ Adrenalin: Σ Amiodaron: Σ Atropin: Σ Bikarbonat: Sonstiges: (Sedierung:) Dormicum: J [] N [] Ketamin: J [] N [] Fentanyl: J [] N [] Disoprivan: J [] N [] Sonstiges:
Erweiterte CPR Laienrea: Ja [] Nein [] Init. GCS: 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 Hypoxiedauer: []min Initialer HR: Anzahl DC Schocks: [] Intubation: J [] N [] Tracheot.: J [] N [] Sonstiges:	1. 12-Kanal EKG nach Rea HF: []/min AF: J [] N [] VF: J [] N [] AVB: kein [] I° [] II° [] III° [] LSB: J [] N [] RSB: J [] N [] Stemi: J [] N [] Nstemi: J [] N [] Sonstiges:
Spezifische Therapie BIPAP: J [] N [] ASB: J [] N [] HD: J [] N [] CVVH: J [] N [] Gastroskopie: J [] N [] Koloskopie: J [] N [] Drainage: N [] - Typ: PCI-Befund: OP: Thrombolyse: J [] N [] Sonstiges:	Komplikationen Sepsis: J [] N [] MOV: J [] N [] Pneumonie: J [] N [] Sonstiges:

<p>Induzierte Hypothermie (Insertion) Datum: Uhrzeit:</p> <p>(Extraktion) Datum: Uhrzeit:</p> <p>Zieltemp.: t bis Ziel:</p> <p>Sonstiges:</p> <p>.....</p>	<p>Krankheitsverlauf Verlegung auf Station:</p> <p>Datum:</p> <p>Entlassung nach:</p> <p>Datum:</p> <p>PEG bei Entlassung: J [] N []</p> <p>Verstorben am:</p> <p>Todesursache:</p>
<p>Herzerkrankungen Keine G-KHK [] 1-G-KHK [] 2-G-KHK [] 3-G-KHK []</p> <p>(Klappen): AS: J [] N [] AI: J [] N [] MS: J [] N [] MI: J [] N [] A-Ersatz: J [] N [] M-Ersatz: J [] N []</p> <p>Datum:</p> <p>Weitere Herz-OPs:</p> <p>.....</p> <p>(AMI): Vorderwand: J [] N [] Hinterwand: J [] N []</p> <p>Datum:</p> <p>LVEF:</p> <p>Venenbypass: J [] N []</p> <p>Datum:</p> <p>Schrittmachertyp:</p> <p>Impl.-Datum:</p> <p>PTCA-Datum:</p> <p>Stent:</p> <p>Stent-Gefäß:</p> <p>Sonstiges:</p> <p>.....</p>	<p>Weitere Erkrankungen Lungenerkrankungen:</p> <p>.....</p> <p>pAVK: keine I IIa IIb III IV</p> <p>Lokalisation:</p> <p>Apoplex: J [] N [] Datum:</p> <p>Diabetes mellitus: J [] N []</p> <p>Hypertonie: J [] N []</p> <p>HLP: J [] N []</p> <p>Nikotin: kein [] Raucher [] Ex-R. []</p> <p>Alkohol: kein [] gelegentl. [] Abusus []</p> <p>Familienanamnese:</p> <p>.....</p> <p>Sonstiges:</p> <p>.....</p>
<p>Vielen Dank!</p> <p>.....</p> <p>Unterschrift</p>	

12.2 Laborwerte aller Patienten in Bezug zur Mortalität

	Einheit	Gesamt		Verstorben		Überlebt		Test	p-Wert
		Mittelwert	s	Mittelwert	s	Mittelwert	s		
NSE_0	ng/ml	29,08	17,44	31,93	21,42	26,68	13,37	U	0,781
NSE_1	ng/ml	36,42	31,16	50,17	40,89	24,96	12,06	U	0,027
NSE_2	ng/ml	47,59	43,77	59,07	50,1	38,98	37,74	U	0,110
NSE_3	ng/ml	58,66	79,06	72,65	97,4	50,42	68,02	U	0,334
NSE_4	ng/ml	54,53	68,13	51,96	58,65	56,19	75,7	U	0,516
S100_0	µg/l	0,88	1,43	1,36	1,96	0,48	0,5	U	0,117
S100_1	µg/l	0,79	2,6	1,55	3,77	0,15	0,08	U	0,000
S100_2	µg/l	0,56	1,59	1,05	2,37	0,19	0,24	U	0,007
S100_3	µg/l	0,27	0,28	0,39	0,3	0,21	0,25	U	0,074
S100_4	µg/l	0,21	0,3	0,18	0,13	0,24	0,37	U	0,643
Cys_0	µmol/l	1,96	1,51	2,11	1,45	1,84	1,58	U	0,556
Cys_1	µmol/l	2,05	1,51	2,32	1,48	1,81	1,53	U	0,190
Cys_2	µmol/l	2,23	1,69	2,58	1,72	1,97	1,67	U	0,263
Cys_3	µmol/l	1,96	1,38	2,1	1,37	1,89	1,42	U	0,874
Cys_4	µmol/l	1,9	1,45	2,07	1,31	1,8	1,58	U	0,369
BNP_0	pg/ml	13636,98	27147,11	14451,33	12774,41	12958,35	35380,34	U	0,100
BNP_1	pg/ml	16546,59	24462,65	20899,8	12308,87	12918,91	31161,08	U	0,001
BNP_2	pg/ml	15561,6	25866,06	20498,46	16962,21	11786,35	31014,92	U	0,004
BNP_3	pg/ml	15323,08	27243,12	22525	27871,28	11510,31	26956,32	U	0,085
BNP_4	pg/ml	16311,38	30501,95	21726,33	31615,5	12830,34	30430,57	U	0,109
TrpT_0	ng/ml	1,64	4,46	1,87	6,01	1,43	2,54	U	0,346
TrpT_1	ng/ml	3,8	9,27	2,86	8,15	4,59	10,28	U	0,567
TrpT_2	ng/ml	2,59	5,64	2,6	7,1	2,59	4,42	U	0,581
TrpT_3	ng/ml	1,78	2,96	0,62	0,79	2,36	3,47	U	0,320
TrpT_4	ng/ml	1,1	2,24	0,54	0,84	1,45	2,78	U	0,643
CK_0	µmol/s.l	13,73	22,28	14,22	28,37	13,28	15,78	U	0,346
CK_1	µmol/s.l	60,94	100,54	65,47	131,81	57,12	67,7	U	0,857
CK_2	µmol/s.l	77,4	164,25	90,83	238,5	66,65	71,62	U	0,581
CK_3	µmol/s.l	38,61	53,64	19,01	20,88	51,21	64,52	U	0,403
CK_4	µmol/s.l	25,09	32,91	16,97	21,28	30,5	38,57	U	0,643
CKMB_0	%	3,01	2,9	3,15	2,98	2,95	3,01	U	0,661
CKMB_1	%	3,86	4,69	3,6	4,56	4,12	5	U	0,713
CKMB_2	%	2,21	3,2	2,74	4,61	1,74	1,05	U	0,661
CKMB_3	%	1,06	0,72	0,83	0,57	1,21	0,8	U	0,246
CKMB_4	%	0,91	0,65	0,86	0,81	0,93	0,61	U	0,768
IL6_0	pg/ml	220,99	328,42	311,69	421,42	135,97	184,45	U	0,711
IL6_1	pg/ml	308,05	390,86	505,4	482,48	133,92	153,53	U	0,053
IL6_2	pg/ml	284,08	401,95	552,03	446,15	99,87	241,86	U	0,001
IL6_3	pg/ml	109,52	221,91	254,34	341,87	32,28	23,93	U	0,008
IL6_4	pg/ml	92,9	218,58	208,56	355,43	30,62	21,89	U	0,046
IL6_7	pg/ml	83,91	127,32	89,95	128,04	77,88	138,48	U	0,394
IL6_10	pg/ml	74,58	62,31	151	nur ein Wert	55,48	52,38	U	0,400
CRP_0	mg/l	23,57	36,15	31,11	39,15	17,23	33,14	U	0,367
CRP_1	mg/l	73,23	62,45	72,74	48,67	73,64	73,44	U	0,545
CRP_2	mg/l	137,28	98,84	138,62	83,38	136,21	112,59	U	0,719
CRP_3	mg/l	110,84	75,75	110,58	78,64	111,01	76,55	U	0,849
CRP_4	mg/l	79,84	48,63	91,93	58,38	71,78	41,09	U	0,567
CRP_5	mg/l	69,33	43,63	79,14	54,47	62,53	35,09	U	0,647
CRP_6	mg/l	67,07	41,59	77,55	38,55	59,45	43,84	U	0,395
CRP_7	mg/l	63,47	52,74	59,78	39,44	65,75	60,94	U	0,972
CRP_8	mg/l	70,75	63,12	88,28	42,59	61,99	71,66	U	0,165
CRP_9	mg/l	76,77	53,19	79,48	35,12	74,74	66,05	U	0,662
CRP_10	mg/l	77,07	52,72	88,03	44,11	69,77	59,14	U	0,328
Quick_0	%	82,39	34,48	76,65	39,55	87,53	29,37	U	0,471
Quick_1	%	74	32,63	63,53	35,97	82,26	27,98	U	0,111
Quick_2	%	76,63	34,13	66,23	40,22	84,59	27,25	U	0,245
Quick_3	%	87,93	33,83	74,09	41	97,44	25,03	U	0,099
Quick_4	%	93,17	26,42	87,78	28,41	96,4	25,6	U	0,682
Quick_5	%	89,83	27,86	81,56	33,31	95,14	23,52	U	0,369
Quick_6	%	83,35	29,55	78,38	36,12	86,67	25,45	U	0,792
Quick_7	%	89,5	26,59	87,88	35,85	90,58	20	U	0,792
Quick_8	%	85,73	32,74	81,67	38,5	88,44	30,48	U	1,000
Quick_9	%	98,47	22,51	92,17	30,15	102,67	16,41	U	0,529
Quick_10	%	96,27	20,91	89	27,86	101,11	14,62	U	0,456
Crea_0	µmol/l	158,03	101,58	175,29	111,36	142,58	92,24	U	0,244
Crea_1	µmol/l	194,56	129,4	222,93	134,91	170,91	123,39	U	0,325
Crea_2	µmol/l	192,52	122,12	231,5	128,3	161,33	111,44	U	0,217
Crea_3	µmol/l	173,16	118,42	197,5	145,81	156,93	98,33	U	0,723
Crea_4	µmol/l	163,32	106,13	185,2	114,77	148,73	101,34	U	0,461
Crea_5	µmol/l	132,27	83,48	171,44	98,58	105,15	61,4	U	0,071
Crea_6	µmol/l	125,39	75,02	150,13	81,93	105,6	66,57	U	0,173
Crea_7	µmol/l	108	60,69	123,5	61,19	97,67	60,73	U	0,208
Crea_8	µmol/l	121,71	82,75	153,2	102,28	104,22	70,24	U	0,518
Crea_9	µmol/l	126,5	75,11	157	75,91	103,63	70,47	U	0,345
Crea_10	µmol/l	210,8	378,59	376,17	583,11	100,56	64,28	U	0,224

	Einheit	Gesamt		Verstorben		Überlebt		Test	p-Wert
		Mittelwert	s	Mittelwert	s	Mittelwert	s		
GFR_0	ml/min	64,72	35,59	58,7	40,08	70,11	31,16	U	0,165
GFR_1	ml/min	58,19	38,5	48,64	36,34	66,14	39,44	U	0,307
GFR_2	ml/min	61,96	49,47	49,23	55,24	72,14	43,56	U	0,067
GFR_3	ml/min	71,19	55,55	62,45	56,59	77,01	56,04	U	0,311
GFR_4	ml/min	74,74	56,39	62,84	61,17	82,68	53,63	U	0,311
Harnst_0	mmol/l	10,58	7,05	10,45	5,86	10,69	8,12	U	0,639
Harnst_1	mmol/l	12,31	7,43	12,08	5,39	12,5	8,87	U	0,607
Harnst_2	mmol/l	13,2	5,91	13,58	5,36	12,93	6,46	U	0,397
Harnst_3	mmol/l	12,72	6,87	13,18	7,58	12,42	6,61	U	0,643
Harnst_4	mmol/l	12,92	7,77	14,11	8,75	12,12	7,25	U	0,605
Harnst_5	mmol/l	11,91	7,23	14,6	8,23	10,05	6,1	U	0,144
Harnst_6	mmol/l	10,78	6,18	12,3	6,56	9,57	5,91	U	0,360
Harnst_7	mmol/l	9,36	5,01	10,33	5,05	8,71	5,1	U	0,384
Harnst_8	mmol/l	11,91	9,44	16,14	13,84	9,56	5,61	U	0,298
Harnst_9	mmol/l	10,55	4,68	11,3	3,17	9,99	5,71	U	0,345
Harnst_10	mmol/l	10,59	5,27	11,9	5,12	9,71	5,49	U	0,388
Billi_0	µmol/l	17,25	20,77	20,75	29,93	14,49	8,73	U	0,430
Billi_1	µmol/l	19,86	18,53	22,49	25,51	17,67	9,99	U	0,605
Billi_2	µmol/l	23,43	25,29	30,02	36,59	18,16	8,3	U	0,981
Billi_3	µmol/l	15,84	8,18	17,07	9,34	15,03	7,55	U	0,723
Billi_4	µmol/l	16,02	9,17	16,94	11,08	15,41	8,01	U	0,978
Billi_5	µmol/l	16,55	9,14	15,82	7,99	17,05	10,15	U	1,000
Billi_6	µmol/l	16,34	9,14	16,29	9,47	16,38	9,36	U	1,000
Billi_7	µmol/l	15,01	8,62	13,21	5,93	16,2	10,1	U	0,624
Billi_8	µmol/l	13,8	7,75	14,06	5,69	13,66	9,03	U	0,797
Billi_9	µmol/l	11,88	7,11	11,8	6,47	11,94	8	U	0,852
Billi_10	µmol/l	12,41	7,53	13,9	8,87	11,42	6,87	U	0,689
Asat_0	µmol/s.l	4,6	7,14	7,33	9,81	2,3	1,96	U	0,545
Asat_1	µmol/s.l	31,33	86	59,37	126,09	9,52	13,35	U	0,561
Asat_2	µmol/s.l	34,18	102,09	59,13	139,14	6,73	7,22	U	0,918
Asat_3	µmol/s.l	12,42	39,75	25,23	63,4	4,18	3,7	U	0,734
Asat_4	µmol/s.l	6,49	17,32	12,42	28,13	2,93	2,06	U	0,558
Asat_5	µmol/s.l	5,69	12,82	10,31	19,16	2,22	1,09	U	0,862
Asat_6	µmol/s.l	3,26	5,84	5,19	8,59	1,71	1,01	U	0,460
Asat_7	µmol/s.l	1,47	0,83	1,56	0,91	1,4	0,8	U	0,460
Asat_8	µmol/s.l	1,54	1,43	2,13	2,17	1,17	0,66	U	0,354
Asat_9	µmol/s.l	1,04	0,46	0,91	0,42	1,13	0,5	U	0,755
Asat_10	µmol/s.l	1,03	0,49	0,85	0,35	1,15	0,55	U	0,529
Alat_0	µmol/s.l	2,8	4,39	3,6	5,75	2,08	2,66	U	0,772
Alat_1	µmol/s.l	14,31	40,09	26,67	57,52	4,01	7,33	U	0,464
Alat_2	µmol/s.l	17,38	49,04	29,96	68,07	4,8	8,35	U	0,898
Alat_3	µmol/s.l	6,76	17,68	12,71	28,65	3,36	5,33	U	0,815
Alat_4	µmol/s.l	5,7	16,35	10,93	26,41	2,56	3,5	U	0,770
Alat_5	µmol/s.l	4,75	9,94	8,37	14,65	2,03	2,24	U	0,754
Alat_6	µmol/s.l	4,06	6,68	6,69	9,82	2,14	1,78	U	0,717
Alat_7	µmol/s.l	2,29	3,71	3,03	5,34	1,64	1,26	U	0,815
Alat_8	µmol/s.l	1,96	2,36	2,76	3,69	1,46	1,01	U	0,833
Alat_9	µmol/s.l	1,46	1,54	1,7	2,25	1,28	0,83	U	0,573
Alat_10	µmol/s.l	1,23	1,12	1,31	1,64	1,18	0,72	U	0,529
HB_0	mmol/l	7,74	1,45	7,41	1,3	8,02	1,55	U	0,198
HB_1	mmol/l	7,27	1,49	7,11	1,36	7,39	1,62	U	0,523
HB_2	mmol/l	6,86	1,19	6,83	1,29	6,88	1,16	U	0,934
HB_3	mmol/l	6,55	1,1	6,41	0,83	6,63	1,26	U	0,816
HB_4	mmol/l	6,56	1,12	6,44	1,1	6,65	1,17	U	0,605
HB_5	mmol/l	6,48	1,2	6,22	0,86	6,65	1,38	U	0,516
HB_6	mmol/l	6,69	1,17	6,41	1,04	6,9	1,27	U	0,442
HB_7	mmol/l	6,51	1,04	6,18	0,62	6,73	1,22	U	0,343
HB_8	mmol/l	6,53	1,07	6,25	0,61	6,71	1,29	U	0,689
HB_9	mmol/l	6,47	1,06	6,07	0,48	6,73	1,28	U	0,328
HB_10	mmol/l	6,49	0,9	6,22	0,65	6,67	1,03	U	0,456
HK_0	-	0,37	0,07	0,36	0,07	0,39	0,07	U	0,330
HK_1	-	0,35	0,07	0,34	0,06	0,35	0,07	U	0,864
HK_2	-	0,33	0,06	0,33	0,07	0,33	0,06	U	0,983
HK_3	-	0,31	0,05	0,3	0,04	0,32	0,06	U	0,776
HK_4	-	0,31	0,05	0,31	0,05	0,32	0,06	U	0,495
HK_5	-	0,31	0,06	0,29	0,04	0,32	0,07	U	0,365
HK_6	-	0,32	0,06	0,3	0,05	0,33	0,06	U	0,425
HK_7	-	0,31	0,05	0,29	0,03	0,32	0,06	U	0,384
HK_8	-	0,31	0,05	0,29	0,04	0,32	0,06	U	0,438
HK_9	-	0,31	0,05	0,29	0,03	0,32	0,06	U	0,438
HK_10	-	0,31	0,04	0,3	0,03	0,32	0,05	U	0,438
Leuko_0	Gpt/l	15,32	6,72	15,16	6,02	15,44	7,39	U	0,864
Leuko_1	Gpt/l	16,55	9,3	18,2	12,19	15,25	6,23	U	0,537
Leuko_2	Gpt/l	14,35	6,1	15,25	6,83	13,72	5,66	U	0,556
Leuko_3	Gpt/l	13,28	5,56	12,72	5,33	13,63	5,85	U	0,660
Leuko_4	Gpt/l	12,6	5,38	12	6,06	13,01	5,06	U	0,495
Leuko_5	Gpt/l	13,04	5,72	13,5	6,3	12,78	5,59	U	0,920
Leuko_6	Gpt/l	14,42	5,97	14,93	8,63	14,09	3,95	U	0,860

	Einheit	Gesamt		Verstorben		Überlebt		Test	p-Wert
		Mittelwert	s	Mittelwert	s	Mittelwert	s		
Leuko_7	Gpt/l	14,55	5,85	15,8	8,11	13,82	4,3	U	0,902
Leuko_8	Gpt/l	13,94	4,84	15,36	7,17	13,14	3,22	U	1,000
Leuko_9	Gpt/l	14,36	4,42	16,68	5,42	13,07	3,44	U	0,147
Leuko_10	Gpt/l	15,03	3,45	17,6	4,34	13,6	1,86	U	0,060
Argi_0	µmol/l	36,29	28,48	33,32	29,45	39,65	27,95	U	0,551
Argi_1	µmol/l	25,75	25,32	19,8	19,85	30,91	28,94	U	0,274
Argi_2	µmol/l	31,01	20,52	21,09	13,83	39,61	21,86	U	0,025
Argi_3	µmol/l	34,28	18,54	25,28	15,4	40,27	18,46	U	0,036
Argi_4	µmol/l	34,24	14,43	32,45	14,2	35,43	15,09	U	0,792
Nitrit_0	µmol/l	0,82	0,43	0,85	0,43	0,79	0,45	U	0,710
Nitrit_1	µmol/l	0,83	0,48	0,96	0,62	0,71	0,28	U	0,555
Nitrit_2	µmol/l	0,69	0,23	0,7	0,24	0,69	0,22	U	0,821
Nitrit_3	µmol/l	0,72	0,44	0,69	0,37	0,75	0,49	U	0,849
Nitrit_4	µmol/l	0,71	0,28	0,75	0,4	0,69	0,19	U	0,972
Nitrat_0	µmol/l	56,17	50,47	71,31	65,53	39	11,79	U	0,069
Nitrat_1	µmol/l	58,11	43,5	70,98	59,82	46,96	17,21	U	0,339
Nitrat_2	µmol/l	61,44	44,48	68,12	59,46	55,65	26,58	U	0,964
Nitrat_3	µmol/l	62,33	44,4	72,43	55,76	55,59	35,48	U	0,461
Nitrat_4	µmol/l	61,34	46,6	75,23	66,34	52,79	29,06	U	0,750
ADMA_0	µmol/l	0,54	0,25	0,6	0,31	0,46	0,11	U	0,089
ADMA_1	µmol/l	0,52	0,19	0,51	0,21	0,53	0,18	U	0,717
ADMA_2	µmol/l	0,55	0,18	0,55	0,19	0,55	0,18	U	0,821
ADMA_3	µmol/l	0,51	0,15	0,46	0,17	0,54	0,13	U	0,261
ADMA_4	µmol/l	0,55	0,2	0,57	0,19	0,53	0,21	U	0,473
SDMA_0	µmol/l	0,97	0,9	1,26	1,07	0,64	0,53	U	0,082
SDMA_1	µmol/l	1,15	0,94	1,34	1,1	0,99	0,78	U	0,496
SDMA_2	µmol/l	1,22	0,8	1,5	1,02	0,98	0,46	U	0,185
SDMA_3	µmol/l	1,05	0,8	1,33	1,19	0,87	0,31	U	0,683
SDMA_4	µmol/l	1,13	1,18	1,69	1,69	0,75	0,44	U	0,157
PO0_0	mmHg	84,42	58,68	95,21	78,53	74,35	30,61	U	0,683
PO0_1	mmHg	97,38	48,1	97,26	45,55	97,49	51,96	U	0,983
PO0_2	mmHg	80,62	39,72	81,01	42,42	80,21	38,22	U	0,949
PO0_3	mmHg	82,56	47,44	77,92	27,47	86,91	61,29	U	0,984
PO1_0	mmHg	82,51	25,1	88,14	23,87	77,21	25,78	U	0,260
PO1_1	mmHg	89,5	23,58	96,25	26,46	83,15	19,17	U	0,231
PO1_2	mmHg	81,32	22,22	85,72	28,09	77,44	15,23	U	0,710
PO1_3	mmHg	79,7	19,23	79,24	24,66	80,11	13,57	U	0,390
PO2_min	mmHg	63,52	14,29	64,16	14,85	62,99	14,29	U	0,983
PO2_max	mmHg	90,81	13,5	88,52	11,9	92,68	14,79	U	0,308
PO3_min	mmHg	68,02	17,88	68,4	22,8	67,78	14,86	U	0,776
PO3_max	mmHg	97,52	23,39	103,82	30,41	93,59	17,72	U	0,737
PO4_min	mmHg	66,14	16,57	65,09	20	66,83	14,57	U	0,567
PO4_max	mmHg	107,39	99,08	136,07	154,99	88,27	20,16	U	0,978
PO5_min	mmHg	67,64	17,41	62,23	21,63	71,11	13,84	U	0,643
PO5_max	mmHg	107,74	77,84	139,13	120,04	87,56	16,35	U	0,201
PO6_min	mmHg	60,84	17,17	57,5	16,22	63,34	18,13	U	0,129
PO6_max	mmHg	90,73	21,52	99,89	26,19	83,86	14,93	U	0,310
PO7_min	mmHg	66,77	11,82	64,21	13,08	68,48	11,15	U	0,473
PO7_max	mmHg	92,34	26,01	84,85	9,42	97,33	32,31	U	0,678
PO8_min	mmHg	65,58	13,65	67,2	13,22	64,32	14,64	U	0,681
PO8_max	mmHg	88,14	17,19	87,84	7,99	88,38	22,49	U	0,758
PO9_min	mmHg	54,84	17,8	44,53	15,12	62,86	16,04	U	0,031
PO9_max	mmHg	86,36	20,11	86,84	25,5	85,98	16,44	U	1,000
PO10_min	mmHg	61,41	10,93	54	11,03	66,34	8,01	U	0,026
PO10_max	mmHg	90,33	22,17	95,88	24,72	86,62	20,98	U	0,607
OX0_0	%	89,19	10,77	86,29	13,46	91,58	7,53	U	0,399
OX0_1	%	93,79	7,42	93,39	8,66	94,11	6,48	U	1,000
OX0_2	%	89,37	14,02	85,51	16,12	92,97	11,09	U	0,270
OX0_3	%	92,37	12,17	89,35	16,57	95,04	5,54	U	0,602
OX1_0	%	93,83	6,57	92,49	8,83	94,97	3,68	U	0,883
OX1_1	%	93,54	10,25	93,28	13,27	93,76	7,18	U	0,545
OX1_2	%	94,56	3,78	94,5	3,51	94,61	4,07	U	0,918
OX1_3	%	94,55	4,91	92,72	6,54	96	2,43	U	0,043
OX2_min	%	88,32	10,22	87,55	9,78	88,94	10,85	U	0,531
OX2_max	%	96,92	3,07	96,5	2,46	97,26	3,54	U	0,101
OX3_min	%	91,03	10,38	88,81	12,2	92,43	9,22	U	0,484
OX3_max	%	98,07	1,43	98,57	1,18	97,76	1,51	U	0,150
OX4_min	%	90,82	11,13	88,69	11,86	92,23	10,79	U	0,338
OX4_max	%	96,69	5,24	97,69	1,32	96,02	6,69	U	0,765
OX5_min	%	90,42	12,57	86,24	16,44	93,11	9	U	0,277
OX5_max	%	97,52	2,24	98,09	1,52	97,15	2,58	U	0,516
OX6_min	%	86,72	14,81	84,37	16,81	88,48	13,61	U	0,069
OX6_max	%	97,29	1,96	97,53	1,38	97,1	2,34	U	0,917
OX7_min	%	93,27	5,81	92,06	7,01	94,08	5,03	U	0,208
OX7_max	%	97,42	1,97	97,03	1,81	97,68	2,11	U	0,384
OX8_min	%	91,54	8,67	92,54	6,77	90,77	10,25	U	0,918
OX8_max	%	97,09	2,64	97,2	2,13	97	3,11	U	0,837
OX9_min	%	84,49	16,34	77,67	19,1	89,79	12,45	U	0,174

	Einheit	Gesamt Mittelwert	s	Verstorben Mittelwert	s	Überlebt Mittelwert	s	Test	p-Wert
OX9_max	%	96,46	4,08	95,29	5,58	97,37	2,4	U	0,758
OX10_min	%	90,34	11,81	84,3	17	94,37	4,23	U	0,050
OX10_max	%	96,29	3,65	96,52	2,43	96,13	4,42	U	0,955
FI0_0	%	37,53	28,61	32,47	19,03	42,6	35,75	U	0,935
FI0_1	%	35,03	21,47	37,33	23,41	32,73	19,89	U	0,713
FI0_2	%	35,78	20,07	36,88	21,84	34,69	18,79	U	0,642
FI0_3	%	32,61	17,12	31,06	13,93	34,06	20	U	0,736
FI1_0	%	31,15	13,83	32,06	13,91	30,33	14,11	U	0,646
FI1_1	%	34,03	18,23	40,25	24,18	28,5	7,78	U	0,224
FI1_2	%	29,33	11,98	29,47	12,45	29,22	11,94	U	0,708
FI1_3	%	31,82	17,5	35,07	21,73	29,11	13,06	U	0,605
FI2_min	%	24	6,08	26,62	8,25	21,88	1,93	U	0,156
FI2_max	%	36,55	21,22	43,23	27,47	31,13	12,92	U	0,398
FI3_min	%	23,32	6,64	26,4	9,92	21,27	1,03	U	0,311
FI3_max	%	31,04	14,37	35,8	16,13	27,87	12,63	U	0,115
FI4_min	%	23,71	7,49	26,7	11,1	21,57	1,45	U	0,472
FI4_max	%	32,75	19,31	40,5	26,3	27,21	10,09	U	0,341
FI5_min	%	25,68	11,83	25,56	9,61	25,77	13,55	U	1,000
FI5_max	%	34,09	18,94	41,44	24,14	29	13,06	U	0,144
FI6_min	%	26,7	10,88	28,78	10,05	25	11,7	U	0,175
FI6_max	%	33,5	15,8	39,22	16,57	28,82	14,17	U	0,131
FI7_min	%	25,79	10,07	28,75	11,59	23,64	8,74	U	0,351
FI7_max	%	30,68	11,87	35,5	11,4	27,18	11,44	U	0,075
FI8_min	%	25,88	9,52	28	9,63	24,22	9,67	U	0,408
FI8_max	%	29,75	11,72	33,43	12,54	26,89	10,89	U	0,536
FI9_min	%	25,19	7,81	27,14	7,69	23,67	8	U	0,210
FI9_max	%	33,63	11,74	40,71	9,12	28,11	10,86	U	0,016
FI10_min	%	25,87	8,07	27,83	8,33	24,56	8,11	U	0,456
FI10_max	%	35,93	17,94	36	12,57	35,89	21,55	U	0,607
PH0_0	-	7,31	0,16	7,29	0,18	7,34	0,13	U	0,423
PH0_1	-	7,36	0,1	7,34	0,12	7,37	0,08	U	0,310
PH0_2	-	7,4	0,1	7,37	0,07	7,42	0,11	U	0,070
PH0_3	-	7,4	0,08	7,38	0,1	7,42	0,06	U	0,085
PH1_0	-	7,4	0,1	7,38	0,13	7,42	0,06	U	0,237
PH1_1	-	7,37	0,12	7,33	0,17	7,4	0,06	U	0,281
PH1_2	-	7,4	0,09	7,37	0,1	7,42	0,06	U	0,325
PH1_3	-	7,37	0,13	7,32	0,17	7,42	0,06	U	0,067
PH2_min	-	7,34	0,13	7,28	0,16	7,38	0,07	U	0,075
PH2_max	-	7,45	0,09	7,41	0,1	7,47	0,06	U	0,083
PH3_min	-	7,38	0,08	7,34	0,1	7,41	0,04	U	0,165
PH3_max	-	7,46	0,07	7,45	0,08	7,47	0,05	U	0,938
PH4_min	-	7,37	0,1	7,31	0,12	7,4	0,07	U	0,062
PH4_max	-	7,46	0,05	7,45	0,07	7,46	0,04	U	0,723
PH5_min	-	7,39	0,09	7,36	0,11	7,42	0,06	U	0,159
PH5_max	-	7,46	0,05	7,45	0,06	7,46	0,05	U	0,643
PH6_min	-	7,37	0,11	7,3	0,13	7,42	0,06	U	0,018
PH6_max	-	7,46	0,06	7,44	0,05	7,47	0,05	U	0,095
PH7_min	-	7,4	0,08	7,37	0,11	7,43	0,05	U	0,305
PH7_max	-	7,47	0,07	7,45	0,08	7,48	0,06	U	0,384
PH8_min	-	7,4	0,08	7,38	0,1	7,42	0,06	U	0,210
PH8_max	-	7,46	0,06	7,44	0,06	7,48	0,05	U	0,210
PH9_min	-	7,37	0,1	7,3	0,1	7,43	0,06	U	0,003
PH9_max	-	7,45	0,06	7,42	0,05	7,47	0,05	U	0,114
PH10_min	-	7,38	0,11	7,29	0,12	7,43	0,07	U	0,012
PH10_max	-	7,44	0,07	7,4	0,04	7,46	0,07	U	0,050
Tmp_0_0	°C	36,42	1,27	36,47	1,4	36,36	1,18	U	0,734
Tmp_0_1	°C	36,72	1,37	39,1	nur ein Wert	36,13	0,38	U	0,400
Tmp_0_2	°C	36,77	1,25	36,85	1,77	36,74	1,25	U	0,857
Tmp_0_3	°C	36,96	1,53	36,63	1,92	37,21	1,25	U	0,852
Tmp_0_4	°C	37,28	1,61	36,99	2,02	37,49	1,31	U	0,657
Tmp_0_5	°C	37,67	0,97	37,62	1,03	37,71	0,96	U	0,733
Tmp_1_0	°C	37,56	1,16	37,19	1,18	37,99	1,03	U	0,064
Tmp_1_1	°C	37,65	1,06	37,49	1,31	37,82	0,71	U	0,451
Tmp_1_2	°C	37,69	1,01	37,5	1,25	37,85	0,72	U	0,411
Tmp_1_3	°C	37,75	0,99	37,32	1,28	38,09	0,52	U	0,085
Tmp_1_4	°C	37,73	1,08	37,38	1,45	38,04	0,52	U	0,231
Tmp_1_5	°C	37,75	0,96	37,5	1,2	37,93	0,71	U	0,423
Tmp_2_0	°C	37,7	0,74	37,6	0,96	37,78	0,53	U	0,781
Tmp_2_1	°C	37,31	1,08	37,29	1,17	37,33	1,05	U	0,928
Tmp_2_2	°C	37,64	0,83	37,95	0,95	37,41	0,67	U	0,121
Tmp_2_3	°C	37,6	1,12	37,8	1,45	37,45	0,79	U	0,183
Tmp_2_4	°C	37,78	1,18	37,8	1,47	37,76	0,96	U	0,516
Tmp_2_5	°C	37,79	1,31	37,69	1,55	37,86	1,16	U	0,886
Tmp_3_0	°C	37,83	1,22	37,62	1,51	37,99	1	U	0,312
Tmp_3_1	°C	37,65	1,19	37,49	1,64	37,75	0,82	U	0,978
Tmp_3_2	°C	37,62	1,26	37,49	1,89	37,69	0,73	U	0,558
Tmp_3_3	°C	37,61	1,43	37,25	1,92	37,89	0,88	U	0,186
Tmp_3_4	°C	37,67	1,33	37,24	1,78	37,99	0,77	U	0,166

	Einheit	Gesamt Mittelwert	s	Verstorben Mittelwert	s	Überlebt Mittelwert	s	Test	p-Wert
Tmp_3_5	°C	37,74	1,15	37,5	1,52	37,89	0,84	U	0,531
Tmp_4_0	°C	37,72	1,07	37,49	1,34	37,87	0,88	U	0,567
Tmp_4_1	°C	37,59	1,02	37,37	1,28	37,75	0,8	U	0,508
Tmp_4_2	°C	37,43	1,19	37,1	1,58	37,67	0,8	U	0,472
Tmp_4_3	°C	37,45	1,36	37,1	1,84	37,7	0,88	U	0,666
Tmp_4_4	°C	37,7	1,28	37,23	1,54	38,06	0,94	U	0,232
Tmp_4_5	°C	37,9	1,2	37,54	1,38	38,12	1,06	U	0,600
Tmp_5_0	°C	37,82	1,07	37,59	1,41	37,99	0,75	U	0,651
Tmp_5_1	°C	37,76	1,05	37,61	1,45	37,87	0,67	U	0,972
Tmp_5_2	°C	37,66	1,02	37,54	1,42	37,75	0,64	U	0,917
Tmp_5_3	°C	37,64	1,09	37,32	1,39	37,88	0,79	U	0,422
Tmp_5_4	°C	37,72	1,07	37,15	1,3	38,09	0,71	U	0,057
Tmp_5_5	°C	37,68	0,93	37,09	1,13	38,07	0,52	U	0,031
Tmp_6_0	°C	37,89	0,94	37,64	1,26	38,06	0,66	U	0,343
Tmp_6_1	°C	38	0,83	37,8	1,16	38,13	0,54	U	0,624
Tmp_6_2	°C	37,83	0,86	37,71	1,23	37,91	0,55	U	0,851
Tmp_6_3	°C	37,68	1	37,41	1,19	37,9	0,8	U	0,295
Tmp_6_4	°C	37,9	1,11	37,48	1,5	38,24	0,5	U	0,370
Tmp_6_5	°C	37,9	0,89	37,67	1,2	38,08	0,54	U	0,602
Tmp_7_0	°C	38,04	0,92	37,85	1,27	38,17	0,59	U	0,778
Tmp_7_1	°C	37,9	0,99	37,63	1,31	38,1	0,68	U	0,657
Tmp_7_2	°C	37,81	0,92	37,66	1,18	37,9	0,74	U	1,000
Tmp_7_3	°C	37,89	0,99	37,66	1,25	38,08	0,75	U	0,573
Tmp_7_4	°C	38,07	1	37,88	1,27	38,29	0,61	U	0,694
Tmp_7_5	°C	37,99	0,9	37,88	1,22	38,1	0,55	U	0,541
Tmp_8_0	°C	38,11	1,04	38,19	1,42	38,03	0,62	U	0,963
Tmp_8_1	°C	37,84	0,72	37,74	0,97	37,91	0,51	U	0,758
Tmp_8_2	°C	37,74	0,8	37,67	1,04	37,81	0,55	U	0,805
Tmp_8_3	°C	37,69	0,9	37,67	1,2	37,7	0,61	U	0,955
Tmp_8_4	°C	37,8	1,03	37,67	1,14	37,95	0,98	U	0,628
Tmp_8_5	°C	38,02	0,91	37,76	1,04	38,22	0,8	U	0,299
Tmp_9_0	°C	38,01	0,88	38,01	1,13	38,01	0,69	U	0,867
Tmp_9_1	°C	37,84	0,94	37,89	1,12	37,8	0,8	U	1,000
Tmp_9_2	°C	37,72	1	37,85	1,34	37,63	0,75	U	0,950
Tmp_9_3	°C	37,68	1,07	37,81	1,26	37,56	0,93	U	0,902
Tmp_9_4	°C	37,64	1,1	37,63	1,21	37,64	1,08	U	0,945
Tmp_9_5	°C	37,49	1,2	37,02	1,15	37,84	1,18	U	0,345
Tmp_10_0	°C	37,36	1,01	37,28	1,22	37,43	0,9	U	0,836
Tmp_10_1	°C	37,56	0,93	37,55	1,33	37,58	0,58	U	0,662
Tmp_10_2	°C	37,54	1,08	37,37	1,6	37,66	0,53	U	0,755
Tmp_10_3	°C	37,39	1,13	37,43	1,66	37,35	0,64	U	0,662
Tmp_10_4	°C	37,68	1,11	37,63	1,64	37,71	0,59	U	0,950
Tmp_10_5	°C	37,48	0,98	37,25	1,3	37,67	0,63	U	0,534
ZVD_0	mmHg	11,16	3,89	11,21	4,39	11,09	3,37	U	0,554
ZVD_1	mmHg	10,46	4,07	11,01	4,45	9,95	3,81	U	0,525
ZVD_2	mmHg	9,41	4,12	8,78	5,55	9,79	3,16	U	0,547
ZVD_3	mmHg	9,47	4,38	7,94	5,07	10,34	3,86	U	0,330
ZVD_4	mmHg	9,65	3,95	9,37	5	9,83	3,32	U	0,734
ZVD_5	mmHg	9,88	4,24	11,23	5,78	9,05	2,92	U	0,645
ZVD_6	mmHg	8,6	4,21	9,92	5,31	7,55	2,97	U	0,408
ZVD_7	mmHg	8,92	3,72	9,86	4,85	8,19	2,64	U	0,606
ZVD_8	mmHg	8,61	3,49	8,92	4,83	8,35	2,19	U	0,534
ZVD_9	mmHg	9,35	3,75	9,82	5,57	8,95	1,36	U	0,366
ZVD_10	mmHg	10,18	4,89	12,95	5,08	7,87	3,63	U	0,126
Urin0_0	ml	295	402,26	181,11	285,02	500	530,77	U	0,190
Urin0_1	ml	527,33	473	384,23	482,14	636,76	449,22	U	0,086
Urin1_0	ml	683,09	573,1	557,81	607,04	794,44	533,41	U	0,070
Urin1_1	ml	748,83	617,69	513,46	498,68	928,82	652,38	U	0,048
Urin2_0	ml	703,21	524,52	642,08	683,14	749,06	384,39	U	0,174
Urin2_1	ml	1010,18	769,28	783,33	865,14	1180,31	666,57	U	0,053
Urin3_0	ml	961,73	609,74	800	643,89	1062,81	585,27	U	0,310
Urin3_1	ml	1338,8	1148,42	969,5	830,12	1585	1286,68	U	0,103
Urin4_0	ml	1265	649,5	1061	549,71	1401	692,37	U	0,238
Urin4_1	ml	1316,67	1003,08	1416	1526,66	1245,71	391,88	U	0,312
Urin5_0	ml	1117,5	528,56	963	606,08	1227,86	456,61	U	0,122
Urin5_1	ml	1400,33	555,36	1175	397,84	1569,33	610,7	U	0,129
Urin6_0	ml	1049,19	446,12	882,78	418,55	1174	441,36	U	0,219
Urin6_1	ml	1166,86	606,07	883,67	474,27	1379,25	624,04	U	0,069
Urin7_0	ml	1327,35	633,62	992,13	409,14	1550,83	671,35	U	0,057
Urin7_1	ml	1193,72	623,43	1099	466,42	1269,5	742,02	U	0,573
Urin8_0	ml	1118,31	640,81	761,14	212,17	1396,11	733,3	U	0,023
Urin8_1	ml	1203,13	511,12	1075	412,3	1302,78	580,35	U	0,536
Urin9_0	ml	1143,13	554,25	899,29	562,59	1332,78	496,1	U	0,055
Urin9_1	ml	1262,67	832,76	1284,17	1177,97	1248,33	588,03	U	0,529
Urin10_0	ml	1207,67	1312,23	1430	2054,59	1059,44	559,71	U	0,272
Urin10_1	ml	1740	1266,98	1808,33	1728,87	1688,75	916,04	U	0,755
Dial_0	ml	141,67	201,04	27,78	83,33	25	50	U	0,825
Dial_1	ml	133,33	216,02	33,33	100	125	250	U	0,710

	Einheit	Gesamt Mittelwert	s	Verstorben Mittelwert	s	Überlebt Mittelwert	s	Test	p-Wert
Dial_2	ml	314,29	232,23	150	218,76	225	263	U	0,683
Dial_3	ml	816,67	752,22	490	694,98	0	kein Entzug	U	0,250
Dial_4	ml	1364	794,81	1090	1089,95	123,33	213,62	U	0,393
Dial_5	ml	1230	849,71	1170	937,82	150	212,13	U	0,190
Dial_6	ml	987,5	614,24	790	691,38	0	kein Entzug	U	0,190
Dial_7	ml	1333,33	907,38	1000	996,66	0	kein Entzug	U	0,267
Dial_8	ml	1600	565,69	800	979,8	0	kein Entzug	U	0,800
Dial_9	ml	1500	526,78	1125	864,58	0	kein Entzug	U	0,400
Bilan_0	ml	701,11	1028,22	1002,39	1163,49	399,83	794,2	U	0,074
Bilan_1	ml	1635,51	2143,35	2591,19	2301,2	786,03	1619,1	U	0,020
Bilan_2	ml	1621,22	2206,7	2531,25	2307,61	881,83	1878,51	U	0,040
Bilan_3	ml	1270,13	2564,46	1665,4	2326,15	1006,61	2758,52	U	0,177
Bilan_4	ml	1057,32	2533,02	1745,7	2912,54	598,4	2231,98	U	0,311
Bilan_5	ml	917,22	1946	1366,33	2236,52	606,29	1742,54	U	0,431
Bilan_6	ml	957,71	1671,84	1226	1654,48	756,5	1728,61	U	0,554
Bilan_7	ml	705,63	1124,08	1035,63	1316,75	485,63	973,23	U	0,270
Bilan_8	ml	521,63	933,23	461,29	976,99	568,56	954,69	U	0,681
Bilan_9	ml	81,19	2088,17	2,29	2899,12	142,56	1364,74	U	0,536
Bilan_10	ml	248,96	2149,98	-347,17	2616,34	646,38	1834,87	U	0,689
Sedir_0 (j/n)	j/n	26/10		13/4		13/6		X ²	0,863
Sedir_1	j/n	27/8		14/2		13/6		X ²	0,321
Sedir_2	j/n	18/11		10/3		8/8		X ²	0,285
Sedir_3	j/n	7/19		3/7		4/12		X ²	0,260
Sedir_4	j/n	10/15		6/4		4/11		X ²	0,119
Sedir_5	j/n	10/13		6/3		4/10		X ²	0,096
Sedir_6	j/n	10/11		6/3		4/8		X ²	0,268
Sedir_7	j/n	9/11		4/4		5/7		X ²	0,592
Sedir_8	j/n	4/12		3/4		1/8		X ²	0,327
Sedir_9	j/n	4/12		3/4		1/8		X ²	0,327
Sedir_10	j/n	4/11		2/4		2/7		X ²	0,684
Ernae_0 (n/e/p)	n/e/p	26/9/1		16/1/0		10/8/1		X ²	0,052
Ernae_1	n/e/p	17/16/2		11/5/0		6/11/2		X ²	0,113
Ernae_2	n/e/p	9/18/2		5/8/0		4/10/2		X ²	0,504
Ernae_3	n/e/p	3/20/3		2/7/1		1/13/2		X ²	0,295
Ernae_4	n/e/p	1/22/2		0/9/1		1/13/1		X ²	0,509
Ernae_5	n/e/p	1/22/0		0/9/0		1/13/0		X ²	0,328
Ernae_6	n/e/p	1/19/1		0/8/1		1/11/0		X ²	0,487
Ernae_7	n/e/p	2/17/1		1/6/1		1/11/0		X ²	0,458
Ernae_8	n/e/p	0/15/1		0/6/1		0/9/0		X ²	0,473
Ernae_9	n/e/p	0/15/1		0/6/1		0/9/0		X ²	0,473
Ernae_10	n/e/p	0/14/1		0/5/1		0/9/0		X ²	0,352
Tiss_0	-	18,53	4,32	18,94	4,49	18,13	4,24	U	0,669
Tiss_1	-	16,79	4,16	17,38	4,41	16,31	4,03	U	0,475
Tiss_2	-	16,12	5,67	18	5,12	14,87	5,83	U	0,238
Tiss_3	-	14,13	4,31	16,3	3,71	12,46	4,1	U	0,049
Tiss_4	-	15,17	5,83	18,44	4,36	13,07	5,8	U	0,046
Tiss_5	-	14,45	6,28	17,13	5,84	12,67	6,14	U	0,115
Tiss_6	-	13,45	4,74	15,13	5,62	12,33	3,92	U	0,181
Tiss_7	-	14,86	4,57	16,67	2,88	13,5	5,29	U	0,228
Tiss_8	-	11,93	4,81	13,29	5,19	10,57	4,35	U	0,318
Tiss_9	-	13,53	5,58	14,83	5,95	12,67	5,5	U	0,456
Tiss_10	-	8,57	3,78	keine Werte		8,57	3,78		nicht möglich
Saps_0	-	49,88	14,75	54,56	13,5	45,19	14,85	U	0,047
Saps_1	-	39,9	11,87	44,38	13,12	36,25	9,68	U	0,045
Saps_2	-	34,87	14,66	33,38	15,73	35,67	14,56	U	0,776
Saps_3	-	38,87	14,86	46,4	17,56	33,08	9,49	U	0,036
Saps_4	-	40,17	14,27	51,89	11,85	32,64	10,1	U	0,000
Saps_5	-	34,35	11,75	42,25	11,76	29,08	8,65	U	0,010
Saps_6	-	36,3	11,4	44,13	9,23	31,08	9,79	U	0,003
Saps_7	-	34,86	12,23	40,67	11,57	30,5	11,46	U	0,142
Saps_8	-	34,64	14,33	41	14,28	28,29	12,11	U	0,026
Saps_9	-	36,67	11,4	41	10	33,78	11,89	U	0,224
Saps_10	-	32,57	5,94	keine Werte		32,57	5,94		nicht möglich
NA_0	ml/h/d	3,28	4,72	4,16	5,34	2,64	4,1	U	0,393
NA_1	ml/h/d	2,43	3,65	3,73	4,36	1,4	2,53	U	0,035
NA_2	ml/h/d	1,78	3,61	3,36	4,43	0,65	2,3	U	0,059
NA_3	ml/h/d	0,99	2,38	1,96	3,02	0,37	1,56	U	0,149
NA_4	ml/h/d	0,83	1,95	1,83	2,69	0,14	0,51	U	0,141
NA_5	ml/h/d	0,79	1,51	1,72	1,93	0,12	0,44	U	0,133
NA_6	ml/h/d	1,12	2,84	2,43	3,95	0,14	0,5	U	0,217
NA_7	ml/h/d	0,41	1,17	0,94	1,66	0,04	0,33	U	0,633
NA_8	ml/h/d	0,38	1,01	0,8	1,36	0,05	0,38	U	0,515
NA_9	ml/h/d	0,16	0,61	0,37	0,88	0	0	U	0,393
NA_10	ml/h/d	0,23	0,76	0,52	1,09	0	0	U	0,573
Dx_0	ml/h/d	0,64	1,63	0,25	1,14	0,97	1,89	U	0,141
Dx_1	ml/h/d	0,66	1,57	0,53	1,75	0,76	1,4	U	0,696
Dx_2	ml/h/d	0,37	1,16	0,17	0,85	0,51	1,32	U	0,633
Dx_3	ml/h/d	0,46	1,26	0,4	1,2	0,49	1,3	U	0,851

	Einheit	Gesamt Mittelwert	s	Verstorben Mittelwert	s	Überlebt Mittelwert	s	Test	p-Wert
Dx_4	ml/h/d	0,39	1,07	0,61	1,35	0,24	0,78	U	0,409
Dx_5	ml/h/d	0,67	1,29	1,45	1,65	0,12	0,44	U	0,346
Dx_6	ml/h/d	0,81	1,65	1,5	2,12	0,28	0,88	U	0,496
Dx_7	ml/h/d	0,62	1,58	1,5	2,19	0,01	0,06	U	0,515
Dx_8	ml/h/d	0,81	1,77	1,84	2,3	0	0	U	0,393
Dx_9	ml/h/d	0,56	1,34	1,27	1,8	0	0	U	0,393
Dx_10	ml/h/d	0,32	1,22	0,72	1,77	0	0	U	0,784
Su_0	ml/h/d	0,69	2,73	1,66	4,07	0,01	0,22	U	0,126
Su_1	ml/h/d	0,57	2,57	1,28	3,74	0	0	U	0,082
Su_2	ml/h/d	0,59	2,81	1,47	4,27	0	0	U	0,251
Su_3	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000
Su_4	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000
Su_5	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000
Su_6	ml/h/d	0,15	1,39	0,36	2,12	0	0	U	0,784
Su_7	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000
Su_8	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000
Su_9	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000
Su_10	ml/h/d	0	0	0	0	0	0	U	1,000

Erläuterungen zur Tabelle

NSE	Neuronenspezifische Enolase
S100	Protein S-100B
Cys	Cystatin C
BNP	NT-proBNP, N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid
TrpT	Troponin T
CK	Creatinkinase
CKMB	Creatinkinase – Muscle Brain
IL6	Interleukin 6
CRP	C-reaktives Protein
Crea	Creatinin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Harnst	Harnstoff
Billi	Billirubin
Asat	Aspartat-Aminotransferase
Alat	Alanin-Aminotransferase
HB	Hämoglobin
HK	Hämatokrit
Leuko	Leukozyten
Argi	Arginin
PO	Sauerstoffpartialdruck
OX	Sauerstoffsättigung

FI	Inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
PH	pH-Wert
Tmp	Temperatur
ZVD	Zentraler Venendruck
Urin	Katheterurin
Dial	Dialysebilanz
Bilan	Flüssigkeitsbilanz
Sedir	Sedirung (ja/nein)
Ernae	Ernährung (nicht/enteral/parenteral)
Tiss	Therapeutic Intervention Scoring System
Saps	Simplified Acute Physiology Score
NA	Noradrenalin Perfusor
Dx	Dobutrex Perfusor
Su	Suprarenin Perfusor

Die erste Zahl hinter der Abkürzung steht für den Tag, wobei 0 dem Wert bei Aufnahme entspricht.

..._0 = Wert bei Aufnahme,

..._1 = Wert 1. Tag

..._2 = Wert 2. Tag

Bei Mehrfachmessungen am selben Tag entspricht die zweite Zahl der Reihenfolge der Messungen je Tag.

..._1_1 = 1. Wert am 1. Tag

..._2_3 = 3. Wert am 2. Tag

p-Wert **rot** markiert bei einer Tendenz ($0,1 > p > 0,05$)

p-Wert **grün** markiert bei signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$)

13 Literaturverzeichnis

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 18(8), 1231-1248. 1997.
3. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Evolution of all-causes and cardiovascular mortality in the age-group 75-84 years in Europe during the period 1970-1996; a comparison with worldwide changes. *Eur Heart J.* 23(10), 384-398. 2002.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 88, 119-124. 2002.
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-2163
6. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000; 343: 1206-1209
7. Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* de Gruyter, 2001; 1416
8. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 314, 397-403. 1986.
9. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 324, 1225-1231. 1991.
10. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80
11. Bernard SA, Gray TW, Buist MD *et al.* Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-563
12. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556
13. Liu JM, Yang Q, Pirralo RG, Klein JP, Aufderheide TP. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 2008; 12: 339-346
14. Smith S, Shipton EA, Wells JE. In-hospital cardiac arrest: different wards show different survival patterns. *Anaesth Intensive Care* 35(4), 522-528. 2007.

15. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL *et al.* Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA* 2008; 299: 785-792
16. Khan NU, Razzak JA, Ahmed H *et al.* Cardiopulmonary resuscitation: outcome and its predictors among hospitalized adult patients in Pakistan. *Int J Emerg Med* 2008; 1: 27-34
17. Rakic D, Rumboldt Z, Carevic V *et al.* In-hospital cardiac arrest and resuscitation outcomes: rationale for sudden cardiac death approach. *Croat Med J* 2005; 46: 907-912
18. Eisenberg M, Hallstrom A, Bergner L. The ACLS score. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 1981; 246: 50-52
19. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP *et al.* Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58: 297-308
20. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T *et al.* Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009; 80: 870-875
21. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005; 65: 49-55
22. Haukoos JS, Lewis RJ, Stratton SJ, Niemann JT. Is the ACLS score a valid prediction rule for survival after cardiac arrest? *Acad Emerg Med* 2003; 10: 621-626
23. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95: 729-733
24. Krempl TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Boger RH, Kahler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1846-1851
25. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24: 1912-1919
26. Yada T, Kaji S, Akasaka T *et al.* Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 37: 269-276
27. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT *et al.* Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2456-2461

28. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2449-2455
29. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F *et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-2117
30. O'Dwyer MJ, Dempsey F, Crowley V, Kelleher DP, McManus R, Ryan T. Septic shock is correlated with asymmetrical dimethyl arginine levels, which may be influenced by a polymorphism in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase II gene: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10: R139
31. Nijveldt RJ, Teerlink T, van der HB *et al.* Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003; 22: 23-30
32. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A *et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847
33. Boger RH, Tsikas D, Bode-Boger SM, Phivthong-Ngam L, Schwedhelm E, Frolich JC. Hypercholesterolemia impairs basal nitric oxide synthase turnover rate: a study investigating the conversion of L-[guanidino-(15)N(2)]-arginine to (15)N-labeled nitrate by gas chromatography--mass spectrometry. *Nitric Oxide* 2004; 11: 1-8
34. Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Arnesen H, Seljeflot I. Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin. *Atherosclerosis* 2003; 166: 279-284
35. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557-1564
36. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569-2575
37. Stuhlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 3-14
38. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45: 1609-1616
39. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW *et al.* Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-1426

40. Sydow K, Mondon CE, Cooke JP. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Vasc Med* 2005; 10 Suppl 1: S35-S43
41. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP *et al*. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1201-1203
42. Varon J, Fromm RE, Jr. Cardiopulmonary resuscitation. New and controversial techniques. *Postgrad Med* 1993; 93: 235-9, 242
43. Altes Testament, II. Buch der Könige, Kap. IV, Vers 32-35. 2007;
44. Geddes LA. Cardiopulmonary resuscitation development. *IEEE Eng Med Biol Mag* 24(2), 110-113. 2005.
45. Lee R. Cardiopulmonary resuscitation in the 18th Century. *J Hist Med Allied Sci* 1972; 418-433
46. Beck CS, Pritchard WH, Fell HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAMA* 1947; 985-986
47. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962; 182: 548-555
48. Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 1952; 247: 768-771
49. Safar P. Ventilatory efficacy of mouth to mouth artificial respiration: airway obstruction during manual and mouth to mouth artificial respiration. *JAMA* 1958; 167: 335-341
50. Safar P, Escarraga LA, Elam JO. Comparison of mouth-to-mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest-pressure arm-lift methods. *N Engl J Med* 1958; 258: 671-677
51. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Close chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173: 1064-1067
52. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *JAMA* 1961; 176: 574-576
53. Sack JB, Kesselbrenner MB, Bregman D. Survival from in-hospital cardiac arrest with interposed abdominal counterpulsation during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1992; 267: 379-385
54. Mateer JR, Stueven HA, Thompson BM, Aprahamian C, Darin JC. Pre-hospital IAC-CPR versus standard CPR: paramedic resuscitation of cardiac arrests. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 143-146
55. Circulation. Milestones on the Way to International Guidelines 2000—The First International Conference on Guidelines for CPR and ECC.

- http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/102/suppl_1/I-1/T1 . 2007. 8-11-2007.
56. Nolan JP, Soar J, Zideman DA *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219-1276
 57. Sayre MR, Koster RW, Botha M *et al.* Part 5: adult basic life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122: S298-S324
 58. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation* 2004; 63: 17-24
 59. Thel MC, O'Connor CM. Cardiopulmonary resuscitation: historical perspective to recent investigations. *Am Heart J* 1999; 137: 39-48
 60. Thom T, Haase N, Rosamond W *et al.* Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151
 61. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Hearne TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 179-186
 62. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA *et al.* First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006; 295: 50-57
 63. Thigpen K, Davis SP, Basol R *et al.* Implementing the 2005 American Heart Association guidelines, including use of the impedance threshold device, improves hospital discharge rate after in-hospital cardiac arrest. *Respir Care* 2010; 55: 1014-1019
 64. de-la-Chica R, Colmenero M, Chavero MJ, Muñoz V, Tuero G, Rodríguez M. Prognostic factors of mortality in a cohort of patients with in-hospital cardiorespiratory arrest. *Med Intensiva* 34(3), 161-169. 12-2-2010.
 65. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 203-210
 66. Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 610-615
 67. Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 324-349

68. Sims NR, Zaidan E. Biochemical changes associated with selective neuronal death following short-term cerebral ischaemia. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 531-550
69. Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest. *Eur Neurol* 1987; 26: 161-170
70. Berek K, Lechleitner P, Luef G *et al.* Early determination of neurological outcome after prehospital cardiopulmonary resuscitation. *Stroke* 1995; 26: 543-549
71. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994; 343: 1055-1059
72. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985; 253: 1420-1426
73. Madl C, Grimm G, Kramer L *et al.* Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1993; 341: 855-858
74. Mullie A, Verstringe P, Buylaert W *et al.* Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out-of-hospital cardiac arrest. Cerebral Resuscitation Study Group of the Belgian Society for Intensive Care. *Lancet* 1988; 1: 137-140
75. Zandbergen EG dHRSC. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 352, 1808-1812. 1998.
76. Fogel W, Krieger D, Veith M *et al.* Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25: 1133-1138
77. Martens P. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 126-131
78. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989; 46: 753-756
79. Hans P, Bonhomme V, Collette J, Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part I: Assessment of neuron-specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1993; 5: 111-116
80. Reisinger J, Hollinger K, Lang W *et al.* Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007; 28: 52-58
81. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH *et al.* Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006; 66: 62-68

82. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ *et al.* Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 88-92
83. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 Protein: Serum Marker of Focal Brain Damage After Ischemic Territorial MCA Infarction. *Stroke*. 28(10), 1961-1965. 1997.
84. WILLIAMS GR, Jr., SPENCER FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 1958; 148: 462-468
85. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1348-1358
86. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A. Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1992; 23: 1454-1462
87. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
88. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012
89. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004; 109: 1813-1818
90. Stuhlinger M. [Asymmetric dimethyl arginine (ADMA): a novel cardiovascular risk factor?]. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 57-60
91. Osanai T, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Matsunaga T, Okumura K. Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells. *Hypertension* 2003; 42: 985-990
92. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575
93. Achan V, Broadhead M, Malaki M *et al.* Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455-1459
94. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 33-40
95. Boger RH, Sydow K, Borlak J *et al.* LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105

96. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970; 245: 5751-5758
97. McDermott JR. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J* 1976; 154: 179-184
98. Pal S, Sif S. Interplay between chromatin remodelers and protein arginine methyltransferases. *J Cell Physiol* 2007; 213: 306-315
99. Anthony S, Leiper J, Vallance P. Endogenous production of nitric oxide synthase inhibitors. *Vasc Med* 2005; 10 Suppl 1: S3-S9
100. Cook JR, Lee JH, Yang ZH *et al.* FBXO11/PRMT9, a new protein arginine methyltransferase, symmetrically dimethylates arginine residues. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 472-481
101. Lee J, Sayegh J, Daniel J, Clarke S, Bedford MT. PRMT8, a new membrane-bound tissue-specific member of the protein arginine methyltransferase family. *J Biol Chem* 2005; 280: 32890-32896
102. Rawal N, Rajpurohit R, Paik WK, Kim S. Purification and characterization of S-adenosylmethionine-protein-arginine N-methyltransferase from rat liver. *Biochem J* 1994; 300 (Pt 2): 483-489
103. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG,NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 671-677
104. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem (Tokyo)* 1995; 117: 237-238
105. Kimoto M, Miyatake S, Sasagawa T *et al.* Purification, cDNA cloning and expression of human NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Eur J Biochem* 1998; 258: 863-868
106. Lin KY, Ito A, Asagami T *et al.* Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987-992
107. MacAllister RJ, Fickling SA, Whitley GS, Vallance P. Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 43-48
108. Leiper JM, Santa MJ, Chubb A *et al.* Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J* 1999; 343 Pt 1: 209-214

109. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006; 38: 126-136
110. Lu TM, Ding YA, Charng MJ, Lin SJ. Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003; 26: 458-464
111. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Expanding the Paradigm. *Circulation* 107, 2998-3002. 2003.
112. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 707-736
113. Tada H, Egashira K, Yamamoto M *et al.* Role of nitric oxide in regulation of coronary blood flow in response to increased metabolic demand in dogs with pacing-induced heart failure. *Jpn Circ J* 2001; 65: 827-833
114. Mohan P, Brutsaert DL, Paulus WJ, Sys SU. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. *Circulation* 1996; 93: 1223-1229
115. Flesch M, Kilter H, Cremers B *et al.* Acute effects of nitric oxide and cyclic GMP on human myocardial contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1340-1349
116. Umans JG, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 771-790
117. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R *et al.* Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-496
118. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R *et al.* Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-345
119. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765-769
120. Matsumoto Y, Ueda S, Yamagishi S *et al.* Dimethylarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1525-1533
121. Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci* 1994; 54: 753-758
122. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11 Suppl 1: S56-S64
123. Tsikas D. Simultaneous derivatization and quantification of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem* 2000; 72: 4064-4072

124. Firma ELAN. CoolGard Gerät. http://www.elan-med.de/pageID_1608744.html . 2007. 25-11-2007.
125. Firma ELAN. "Icy"Kathter. http://www.elan-med.de/pageID_1610666.html . 2007. 25-11-2007.
126. Firma ELAN. "CoolLine"Katheter. http://www.elan-med.de/pageID_1610667.html . 2007. 25-11-2007.
127. Firma ELAN. CoolGard Gerät II. http://www.elan-med.de/pageID_1608745.html . 2007. 25-11-2007.
128. Safar P. Resuscitation after Brain Ischemia, in Grenvik A and Safar P Eds: Brain Failure and Resuscitation. Churchill Livingstone, New York, 1981; 155-184
129. Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Fast and efficient determination of arginine, symmetric dimethylarginine, and asymmetric dimethylarginine in biological fluids by hydrophilic-interaction liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2006; 52: 488-493
130. Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Chromatographic-mass spectrometric methods for the quantification of L-arginine and its methylated metabolites in biological fluids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 851: 30-41
131. Pundak S, Wilcheck M. Synthesis of guanidino-Nalkylarginines by the use of polymeric pseudoureas. *J Org Chem* 46, 808-809. 1981.
132. Horowitz JD, Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: methodological considerations. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 851: 42-50
133. Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R *et al.* Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2315-2324
134. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B *et al.* Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 2007; 53: 273-283
135. Teerlink T, Nijveldt RJ, de JS, van Leeuwen PA. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2002; 303: 131-137
136. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP, van Lambalgen AA, Rauwerda JA, van Leeuwen PA. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clin Nutr* 2003; 22: 17-22

137. Boger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; 119: 1592-1600
138. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R *et al.* Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694-2698
139. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med* 2000; 5: 49-53
140. Gokce N. L-arginine and hypertension. *J Nutr* 2004; 134: 2807S-2811S
141. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ *et al.* Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989-1994
142. Piatti P, Fragasso G, Monti LD *et al.* Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 107: 429-436
143. Schulman SP, Becker LC, Kass DA *et al.* L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295: 58-64
144. Klabunde RE, Ritger RC, Helgren MC. Cardiovascular actions of inhibitors of endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) formation/release in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1991; 199: 51-59
145. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994; 89: 2035-2040
146. López A, Lorente JA, Steingrub J *et al.* 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* 2004; 32: 21-30
147. David S, Kumpers P, Hellpap J *et al.* Angiotensin 2 and cardiovascular disease in dialysis and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 770-778
148. Patel JV, Lim HS, Varughese GI, Hughes EA, Lip GY. Angiotensin-2 levels as a biomarker of cardiovascular risk in patients with hypertension. *Ann Med* 2008; 40: 215-222
149. Kumpers P, Lukasz A, David S *et al.* Excess circulating angiotensin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients. *Crit Care* 2008; 12: R147