

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

**Klinische Bedeutung der Regulation von L-Arginin sowie deren Derivate SDMA
und ADMA im Akuten Nierenversagen – eine prospektive monozentrische
Kohortenstudie (CASA-AKI Studie)**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Constanze Siegmund

aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2016

Referent: Priv.- Doz. Dr. med. habil. Reinhard Schneider

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Götz Gelbrich

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	- 1 -
1. Einleitung.....	- 3 -
1.1 Das akute Nierenversagen	- 3 -
1.1.1 Definition.....	- 3 -
1.1.2 Klassifizierung nach Ätiologie.....	- 6 -
1.1.3 Epidemiologie/ Inzidenz	- 8 -
1.1.5 Klinik	- 10 -
1.1.6 Therapie.....	- 11 -
1.1.7 Prognose.....	- 13 -
1.1.8 „Remote organ effect“ des ANV	- 13 -
1.2 Bedeutung des NO-Stoffwechsels im Akuten Nierenversagen	- 17 -
1.2.1 Der NO-Metabolismus und die vaskuläre NO-Wirkung.....	- 17 -
1.2.2 Grundlagen: NO und die endotheliale Dysfunktion.....	- 18 -
1.2.3 Rolle der NOS im ANV	- 19 -
1.3 Asymmetrisches Dimethylarginin und symmetrisches Dimethylarginin (ADMA und SDMA)	- 20 -
1.3.1 Die Rolle von ADMA und SDMA in der NO-Synthese.....	- 20 -
1.3.2 ADMA und SDMA Regulation in verschiedenen Krankheitsbildern.....	- 23 -
1.3.3 ADMA und SDMA im Tiermodell.....	- 24 -
1.3.4 ADMA und SDMA im Menschen	- 24 -
1.4 Thema der Dissertation und Arbeitshypothesen.....	- 25 -
2. Material und Methoden.....	- 27 -
2.1 Patientenkollektiv	- 27 -
2.2 Einschlusskriterien	- 27 -
2.3 Analysezeitpunkte.....	- 28 -
2.4 Blutentnahme/ Verarbeitung der Proben	- 28 -

2.5	Lagerung und Speicherung der Daten	- 29 -
2.6	Laborparameter	- 29 -
2.7	Erhebung des poststationären Patienten Follow-up's (nach der stationären Entlassung).....	- 30 -
2.8	Statistische Analyse.....	- 30 -
3.	Ergebnisse	- 32 -
3.1	Patientencharakteristika.....	- 32 -
3.2	Korrelation von ADMA und SDMA mit Patientencharakteristika (demographischen Charakteristika, Blutwerte und Outcome)	- 36 -
3.3	Veränderungen von ADMA und SDMA im ANV (Vergleich der Werte der ersten und zweiten Blutprobe)	- 38 -
3.4	Assoziation des Patientenüberlebens mit demographischen Faktoren und Laborveränderungen	- 43 -
3.5	Assoziation von L-Arginin, SDMA und ADMA mit der Mortalität	- 45 -
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	- 48 -
4.	Diskussion.....	- 49 -
4.1	SDMA und ADMA.....	- 49 -
4.2	Bedeutung von SDMA und ADMA als relevanter Biomarker der Nierenfunktion.....	- 50 -
4.3	SDMA als prognostischer Marker im ANV	- 51 -
4.4	SDMA und der „Remote-organ effect“	- 52 -
4.4.1	SDMA und ADMA und deren pathogene Wirkung auf verschiedene Organsysteme	- 53 -
4.4.2	SDMA, ADMA und L-Arginin als pathogener Faktor - Einfluss auf den NO-Stoffwechsel.....	- 54 -
4.4.3	ADMA und SDMA und Inflammation (CRP)	- 55 -
4.4.4	SDMA und Ernährungsstatus (Albumin, BMI)	- 56 -
4.5	Limitationen der Studie	- 57 -

4.5.1	Ursachen des hohen Dropouts bei Zweitmessung	- 57 -
4.5.2	Diagnose des „Akuten Nierenversagens“	- 57 -
4.5.3	Studiengröße/ -Population.....	- 58 -
5.	Zusammenfassung.....	- 59 -
6.	Literaturverzeichnis.....	- 62 -
	Danksagung	
	Curriculum Vitae	
	Eidesstaatliche Erklärung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
Aix	Augmentationsindex
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
CVVH	continuous veno-venous hemofiltration (kontinuierliche venovenöse Hämofiltration)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
HI	Herzinsuffizienz
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatographie – Massenspektrometrie
HR	Hazard Ratio
HWI	Harnwegsinfekt
KHK	koronare Herzkrankheit
LOS	length of stay
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease

NO	Stickstoff-Monoxid
eNOS	endotheliale Stickoxidsynthase
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthase
nNOS	neuronale Stickoxidsynthase
pAVK	periphere arterielle Verschußkrankheit
RIFLE	Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease
ROS	reactive oxygen species
RRT	renal replacement therapy
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SDMA	symmetrisches Dimethylarginin
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA-Score	Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score
TAVI	Transcatheter aortic Valve Implantation (Transapikale/ Transvaskuläre Aortenklappenimplantation)

1. Einleitung

1.1 Das akute Nierenversagen

1.1.1 Definition

Unter einem akuten Nierenversagen (ANV) versteht man eine plötzliche, innerhalb von Stunden bis Tagen einsetzende, prinzipiell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion. Das ANV kann sowohl bei einer normalen Nierenfunktion, als auch bei einer bereits chronisch eingeschränkten Nierenfunktion (ANV auf dem Boden einer chronischen Niereninsuffizienz) auftreten. Primär kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), was eine Störungen des Säure-Basen-, Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bewirkt und letztlich zu einer Akkumulation von ausscheidungspflichtigen Stoffwechselprodukten im Organ- und Kreislaufsystem führt.

Eine genaue klinisch quantitative Definition des akuten Nierenversagens war lange uneinheitlich und reichte von einem leichten Anstieg der Nierenretentionsparameter bis zur Erfordernis einer Nierenersatztherapie (Morath2006). Diese unterschiedlichen Definitionen erschwerten vor allem die Vergleichbarkeit verschiedener klinischer Studien zum akuten Nierenversagen.

Ein erster Vorschlag zu einer einheitlichen Klassifikation erfolgte 2004 durch die „Acute Dialysis Quality Initiative“, die ihre Ergebnisse in den RIFLE-Kriterien zusammengefasst haben. RIFLE steht für Risk - Injury - Failure - Loss - ESRD (End Stage Renal Disease). Das akute Nierenversagen wird darin in drei Grade (Risiko, Schaden, Versagen) und zwei klinische Folgen (Verlust und End-Stadium) unterteilt. Diese Einteilung wurde 2007 durch die Kriterien des „Acute Kidney Injury Network“ (AKIN) abgelöst. Die drei Grade des akuten Nierenversagens (Risiko, Schaden, Versagen) entsprechen in etwa den AKIN-Stadien und definieren sich über Kreatininanstieg, Urinausscheidung und Dauer des Nierenversagens (Mehta2007, Bellomo2007, Bagshaw2008) (siehe Abbildung 1).

Insbesondere strebte die AKIN-Gruppe an die Sensitivität der RIFLE-Kriterien zu erhöhen und legte deshalb einen niedrigeren Schwellenwert des Kreatininanstieg ($\geq 0,3$ mg) für die Diagnose eines ANV fest. Desweiteren wurde die Zeit für die Diagnose eines ANV auf 48

Stunden eingeeignet und festgelegt, dass jeder Patient, der eine Nierenersatztherapie (RRT – renal replacement therapy) erhält als AKIN-Stadium 3 eingestuft wird (Bagshaw2008).

2012 wurde in dem neuen Leitfaden der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – Acute Kidney Injury Work Group AKIN- und RIFLE-Kriterien zusammengefasst und ermöglichen nun eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens.

Definition des akuten Nierenversagens (ANV) nach KDIGO 2012

Das ANV ist definiert durch:

- einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden
oder
- einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins ≥ 50 % (1,5-faches des Ausgangswertes) innerhalb der letzten 7 Tage
oder
- eine Verminderung der Urin-Ausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h über 6 Stunden.

Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach AKIN und RIFLE

RIFLE- Stadium	(AKIN-) Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder 1,5 bis 1,9 (150-199%) -facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h für $\geq 6 - 12$ h
Injury	2	2 bis 2,9 (200-299%) -facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h für ≥ 12 h
Failure	3	≥ 3 (300%)-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl oder Notwendigkeit einer RRT (renal replacement therapy)	$< 0,3$ ml/kg/h für ≥ 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für ≥ 12 h
Loss	*	Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	
ESRD	*	Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate	

*) Die RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als Spätfolgen der akuten Nierenschädigung in der AKIN-Stadieneinteilung nicht mehr berücksichtigt.

Abb. 1: Vergleich der AKIN-Stadien nach Bagshaw2008 und KDIGO2012

Abbildung 1 stellt die Kombination von RIFLE und AKIN-Kriterien dar. Es gibt Anhaltspunkte, die die Gültigkeit von beiden – RIFLE und AKIN- – Kriterien als Diagnostikum von hospitalisierten Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und/ oder dem Bedarf einer Nierenersatztherapie, unterstützen (Uchino2006, Hoste2006, Bagshaw2008, Joannidis2009). Viele epidemiologische Studien wurden herangezogen, um RIFLE- und AKIN-Kriterien als gültige Methode zur Diagnose und Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens (ANV) zu etablieren. 2009 verglich Joannidis die RIFLE-Kriterien direkt mit und ohne AKIN-Modifizierung. Während ein akutes Nierenversagen, das durch entweder RIFLE- oder AKIN-Kriterien klassifiziert worden war, mit einer ähnlichen Mortalität behaftet war, wurden jedoch unterschiedliche Patientengruppen durch die unterschiedlichen Kriterien ausfindig gemacht.

Die älteren RIFLE-Kriterien versagten bei 9 % der Fälle, die durch AKIN-Kriterien ausfindig gemacht worden waren. Nichtsdestotrotz versagten die AKIN-Kriterien sogar bei 26.9 % der Fälle, die von RIFLE-Kriterien aufgespürt worden waren (Joannidis2009). Diese Ergebnisse liefern stichhaltige Gründe beide Kriterien zum Identifizieren von Patienten mit akutem Nierenversagen zu verwenden. Die Schwere eines ANVs schnellst möglich festzustellen ist wichtig, da mit steigendem Stadium des ANVs das Mortalitätsrisiko, sowie der Bedarf einer Nierenersatztherapie, steigen (Uchino2006, Hoste2006, Bagshaw2008, Joannidis2009).

Die Patienten sollten demnach, gemäß den Kriterien, die das höchste Stadium des akuten Nierenversagens ausfindig gemacht haben, diagnostisch eingeordnet werden. Folglich, wenn Kreatinin und Urinausfuhr zu unterschiedlichen Stadien führen, sollte der Patient gemäß dem höchsten (schlechtesten) Stadium behandelt werden (KDIGO2012).

Nicht immer kann die Ursache eines akuten Nierenversagens exakt festgelegt werden. Jedoch, um eine spezifische Therapie initiieren zu können, ist es von großer Bedeutung die dem ANV zugrunde liegende Ursache ausfindig zu machen. (siehe 1.1.2).

1.1.2 Klassifizierung nach Ätiologie

Ursachen und Entstehung eines ANV sind äußerst heterogen. So unterscheidet man rein ätiologisch ein prärenales, intrarenales und postrenales akutes Nierenversagen (Barckow2003).

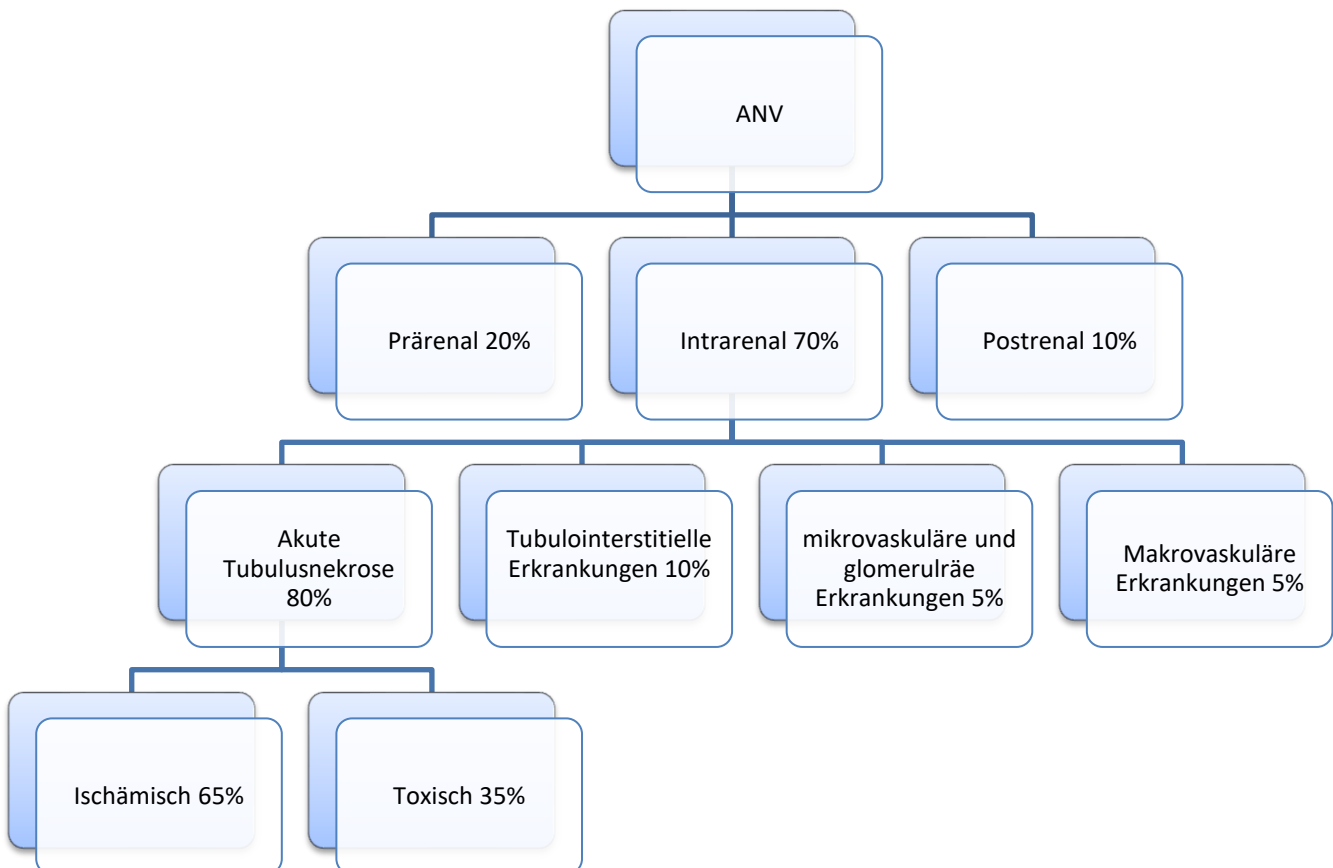


Abb. 2: Klassifikation des akuten Nierenversagens. Darstellung der unterschiedlichen Genese des akuten Nierenversagens und prozentuales Auftreten (nach Lameire2005 und Liano1996)

Das prärenale ANV ist durch eine Minderperfusion der Niere, ohne dass primär eine Schädigung der Niere selbst besteht, gekennzeichnet und bewirkt so ein Absinken der glomerulären Filtrationsrate. Ätiologisch kann das gesamte Spektrum einer Hypotonie zugrunde liegen (Volumenmangel, akute Hypotonie, akuter Blutverlust, akute Herzinsuffizienz etc.).

Beim intrarenalen ANV führt primär eine Schädigung renaler Strukturen zu einer Beeinträchtigung bis zum kompletten Ausfall der Nierenfunktion. Es können Glomeruli, Tubuli, Interstitium sowie vaskuläre Strukturen betroffen sein. Prinzipiell können drei Schädigungsmechanismen unterschieden werden: toxische Effekte, Minderperfusion mit Ischämie und entzündliche Erkrankungen der Niere (Bellomo2012). Intrarenale Ursachen können in makrovaskuläre, mikrovaskuläre und tubulointerstitielle Erkrankungen sowie die akute Tubulusnekrose unterteilt werden (Jörres2002). Makrovaskuläre Erkrankungen führen zu einer verminderten Nierenperfusion. Mögliche Ursachen hierfür können Thrombosen, Embolien, atherosklerotische Plaques oder aneurysmatische Veränderungen der Aorta sein.

Aus der Gruppe der kombinierten mikrovaskulären und glomerulären Erkrankungen sind die rapid-progressiven Glomerulonephritiden sowie das Goodpasture Syndrom zu erwähnen. Hinzu kommen Pathologien aus der Gruppe der autoimmunen Vaskulitiden (z.B. granulomatöse und mikroskopische Polyangiitis) und thrombotischen Mikroangiopathien (z.B. hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura).

Desweiteren sind Patienten mit einer malignen Hypertonie betroffen, die im Rahmen einer hypertensiven Krise eine Nierenfunktionsverschlechterung erleiden (Jörres2002).

Zu den ATN auslösenden, tubulointerstitiellen Erkrankungen gehören toxisch-allergische Reaktionen auf folgende Medikamente: NSAR, ACE-Hemmer, Diuretika, AT1-Blocker, Antibiotika (Aminoglykoside, Cephalosporine), Cisplatin, Calcineurin-Inhibitoren, Röntgen-Kontrastmittel). Daneben können infiltrative Prozesse, wie maligne Lymphome, Sarkoidose, eine Leukämie, aber auch bakterielle Entzündungen zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion führen (Jörres2001). Klinisch stellen sich Hypovolämie, septischer Schock und größere Operationen als wichtige Risikofaktoren einer ischämischen ATN dar. Die toxische ATN wird durch endogene oder exogene toxische Substanzen ausgelöst (Schrier2004).

Beim postrenalen ANV sinkt infolge einer Obstruktion der ableitenden Harnwege die glomeruläre Filtrationsrate ab. Ursachen hierfür können Tumoren, Steine, Fibrosen, Blutkoagel oder neurogene Blasenentleerungsstörungen sein. Eine Obstruktion führt retrograd der Abflussbehinderung zu einem erhöhten intraluminalen Druck, so dass sich Ureter, Nierenbecken und/ oder Nierenkelche durch eine vermehrte Druckbelastung konsekutiv dilatieren, funktionelles Nierengewebe geschädigt wird und letztlich die Nierenfunktion absinkt (Lameire2005).

Die beiden, häufig ineinander übergehenden Hauptursachen des ANV sind das prärenale Nierenversagen und die akute ischämische Tubulusnekrose (ATN), die zusammen 75% aller Fälle des ANV ausmachen (Nash2002).

Eine Chronische Niereninsuffizienz (CKD – chronic kidney disease) ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens. Es gibt einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen einem ANV und einer CKD: Eine Verkleinerung der Nierenmasse und Anzahl der Nephronen, renovaskuläre Insuffizienz, Zellzyklus-Störungen und mangelhafte Reparatur-Mechanismen scheinen wichtige Modulatoren der Progression bei Patienten mit und ohne CKD zu sein. So kann ein ANV auf dem Boden einer CKD entstehen und von der anderen Seite betrachtet ein ANV Ausgangspunkt einer CKD sein (Chawla2012).

1.1.3 Epidemiologie/ Inzidenz

Epidemiologische Daten zum akuten und akut-auf-chronischen Nierenversagens wurden in verschiedenen Studien erhoben. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens variiert je nach Definition und Population, zwischen mehr als 5000 Fällen pro eine Millionen Einwohner pro Jahr bei nicht-dialysepflichtigem ANV und 295 Fällen pro eine Millionen Einwohner pro Jahr bei dialysepflichtiger Erkrankung (Hsu2007).

Das Akute Nierenversagen hat eine Häufigkeit von 1 – 9 % bei hospitalisierten Patienten. Von diesen benötigten 7,5 % eine Dialysebehandlung (Liangos2006). Am häufigsten tritt das akute Nierenversagen bei Intensivpatienten aufgrund einer prärenalen Nierenschädigung (38,5%) auf (Cruz2007). Bei Patienten auf der Intensivstation lag die Gesamtinzidenz eines ANV zwischen 20 und 50%, mit geringerer Inzidenz bei elektiv chirurgischen Patienten und mit höherer Inzidenz bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankten. Das akute Nierenversagen stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Mortalität dar und ist häufig mit einer größer als 50%-igen Letalität dieser Patienten außerordentlich hoch (Joannidis2009, Case2013). Eine langfristige Dialysepflichtigkeit bleibt bei 5-30% der Patienten bestehen, die ein ANV überlebt haben (Morgera2002).

1.1.4 Diagnostik

Die frühe Diagnosefindung eines akuten Nierenversagens könnte das Outcome verbessern, so sollte ein ANV so schnell wie möglich diagnostiziert werden (KDIGO2012). Die Diagnose eines akuten Nierenversagens erfordert einen raschen Anstieg des Serumkreatinins innerhalb weniger Tage. Die Urinausscheidung kann hierbei abnehmen bis hin zur Anurie (Ausscheidung kleiner 100ml/ Tag) oder Oligurie (Ausscheidung von 100 – 500 ml/ Tag) (Boon2006, Klahr1998).

Anurie	<100ml/ Tag
Oligurie	<400ml/ Tag
Polyurie	>3000ml/ Tag

Abb. 3 Urinmengen und pathologische Veränderungen

Es ist zu klären ob es sich um ein akutes Nierenversagen oder um eine chronische Niereninsuffizienz handelt. Wichtige Aufschlüsse zur Genese des ANV geben Anamnese (inkl. Medikamentenanamnese), körperliche Untersuchung, Blut- und Urinuntersuchung sowie die Sonographie. Laboruntersuchungen können auf eine länger bestehende Nierenerkrankung hinweisen: Eine ausgeprägte renale Anämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie sowie ein Hyperparathyreodismus weisen eher auf eine chronische Niereninsuffizienz hin.

Wichtig bei der Diagnosefindung ist die Urinuntersuchung. Ein unauffälliger Urinstatus liegt häufig bei prä- und postrenalen Ursachen vor. Eine Proteinurie weist auf eine Podozytopathie sowie auf einen Schaden der glomerulären Basalmembran hin. Tritt die Proteinurie zusammen mit einer Erythrozyturie auf kann dies für eine mögliche akute oder rapid-progressive Glomerulonephritis sprechen. Eine isolierte Leukozyturie ist Zeichen einer akuten interstitiellen Nephritis. Bei allergischer interstitieller Nephritis zeigt sich in der Regel eine vermehrte Eosinophilie. Granuläre Zylinder und Tubulusepithelien im Urin kennzeichnen die akute Tubulusnekrose. Das Proteinuriemuster (selektiv/ unselektiv glomerulär, tubulär) kann Hinweise auf den Ursprung der renalen Erkrankung geben (siehe Abb. 4). Ein Sonderfall ist die Leichtkettenproteinurie beim Multiplen Myelom, da hierbei die maligne entarteten Plasmazellen Antikörper oder Antikörperteile (freie Leichtketten) synthetisieren. Diese können auch im Urin nachgewiesen werden (Rajkumar2005).

Proteinurie	Markerprotein
Tubuläre	α 1-Mikroglobulin
Glomeruläre	Albumin (selektiv glomerulär) IgG (unselektiv glomerulär)
Postrenale	α 2-Mikroglobulin

Abb. 4 Proteinuriemuster

Die Sonographie der Nieren ermöglicht die Diagnostik postrenaler Ursachen und gibt Aufschluss über Nierengröße, Parenchymsaum und Echomuster. Mit einer Doppler-Untersuchung kann die Durchblutung beider Nieren dargestellt und somit Hinweise für den Pathomechanismus des ANV's erhoben werden (Lattanzio2009).

1.1.5 Klinik

Beim akuten Nierenversagen werden vier Phasen unterschieden:

1. Initialphase (Schädigung)
2. Erhaltungsphase (Oligurie)
3. Erholungsphase (Polyurie)
4. Restitutionsphase (funktionelle Wiederherstellung)

Die Stunden bis Tage dauernde *Schädigungs- oder Initialphase* des ANV markiert den Beginn der Nierenschädigung und ist asymptomatisch, gegebenenfalls sind Symptome des Grundleidens nachweisbar. Die GFR beginnt bereits in dieser Phase abzusinken.

Bei der folgenden *Erhaltungsphase*, die Tage bis Wochen andauern kann, manifestiert sich das Nierenversagen. Der Fortbestand der GFR-Minderung mit progredientem Anstieg der Retentionswerte ist kennzeichnend, es entwickeln sich Organkomplikationen. Die klinische Symptomatik ist vor allem durch die allmählich zunehmende urämische Stoffwechsellage geprägt. Es kommt zur Retention ausscheidungspflichtiger Substanzen sowie Veränderungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Auch akute Komplikationen wie ein

Lungenödem, eine Hyperkaliämie mit der Gefahr des Herzstillstandes sowie eine metabolische Azidose können auftreten.

Die *polyurischen Erholungsphase* kann Tage bis Wochen andauern und ist gekennzeichnet durch den langsamen Rückgang der Urämiesymptomatik und Zunahme der täglichen Harnausscheidung, die auf dem Höhepunkt mehr als 10 Liter täglich betragen kann. Die Filtrationsfunktion und die Fähigkeit zur Reabsorption sind noch deutlich eingeschränkt, so dass trotz eines großen Flüssigkeitsumsatzes die Retentionswerte erhöht bleiben.

Bei der folgenden *Restitutionsphase* normalisieren sich zunehmend die Retentionswerte und das Befinden der Patienten bessert sich. Es kommt in vielen Fällen in einem Wochen bis Monate andauernden Prozess zur Normalisierung der Nierenfunktion mit einer Restitutio ad integrum oder zu einer Defektheilung mit Partialfunktionsstörungen. (Mendoza2011, Greten2010).

Noch vor wenigen Jahren wurde die Meinung vertreten, dass ein ANV lediglich eine mit technischen Apparaten überbrückbare reversible Komplikation sei. Neuere Studien zeigen jedoch zunehmend, dass sich das ANV als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt (Wang2012). So ist eine weitere Erforschung der biologischen Hintergründe eines ANVs von Nöten um neue Therapieansätze ausfindig zu machen.

1.1.6 Therapie

Die Therapie eines akuten Nierenversagens richtet sich nach der auslösenden Ursache. Bei einem prärenalen Nierenversagen sollte ein zugrundeliegender Volumenmangel beseitigt werden und gegebenenfalls die Kreislauffunktion stabilisiert werden. Besteht das akute Nierenversagen aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention, kommen Diuretika wie Furosemid oder auch maschinelle Verfahren (Ultrafiltrationsbehandlung, kontinuierliche venovenöse Hämofiltration) zum Einsatz.

Tritt ein Akutes Nierenversagen, gemäß dem SOFA-Score („Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score“), im Rahmen einer Sepsis auf sollte der Patient umgehend auf eine Intensivstation verlegt und dort behandelt werden. Eine internationale Task Force hat im Februar 2016 die Sepsis neu definiert sowie den SOFA-Score publiziert. Sepsis wird

nun als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“ definiert. Beim SOFA-Score rückt, im Vergleich zu den alten SIRS-Kriterien (SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome“), das Organversagen in den Mittelpunkt. Entscheidend seien für die Prognose einer Sepsis vor allem die pathologischen Folgen auf die Organfunktionen. Anhand von sechs Kriterien (Atmung, Gerinnung, Leberfunktion, Blutdruck, Glasgow Coma Scale und Nierenfunktion) sollen Patientin mit Verdacht auf eine Sepsis gescored werden. Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich der SOFA-Score des Patienten akut um zwei oder mehr Punkte verschlechtert und sollte dann, da dies mit einem Sterberisiko von ca. 10 % verbunden ist, auf einer Intensivstation behandelt werden (Shankar-Hari2016, Singer2016).

Ein weiteres Screening-Tool, der „qSOFA“ („quick“SOFA) wurde von Seymour et al. vorgeschlagen und kann sogar außerhalb des Krankenhauses oder direkt am Krankenbett angewandt werden, da dieser ohne Laborwerte eingesetzt werden kann. Dabei müssen zwei der drei Kriterien erfüllt sein: Abfall des systolischen Blutdrucks auf 100 mmHg oder weniger, eine Bewusstseinsveränderung (GCS 13 oder weniger), ein Anstieg der Atemfrequenz auf über 21 pro Minute (Seymour2016).

Bei immunologischen Ursachen eines intrarenalen ANV (z. B. granulomatöse Polyangiitis) kommt eine immunsuppressive Therapie zum Einsatz, bei infektiösen Ursachen Antibiotika.

Beim postrenalen ANV muss das Abflusshindernis beseitigt werden, z.B. durch Einlage eines Harnblasen- oder Harnleiterkatheters. Häufig ist im Falle eines ANV eine alleinige ursächliche Therapie jedoch nicht mehr möglich und die Therapie richtet sich auch nach den führenden Symptomen. Die Entgiftungs- und Entwässerungsfunktion der Niere kann durch eine Dialyse oder Filtrationsbehandlung zumindest teilweise ersetzt werden. Dialyseindikationen sind Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie), Entgleisungen des Säure-Basen-Haushalts (Azidose), Überwässerung (Lungenödem) oder Urämie. Es sollte in jeder Phase des akuten Nierenversagens darauf geachtet werden, zusätzliche schädigende Einflüsse wie den Gebrauch nephrotoxischer Medikamente oder Röntgenkontrastmittel zu vermeiden. Insgesamt sind die therapeutischen Möglichkeiten, trotz großer Fortschritte in der Forschung was die Pathophysiologie des ANV angeht, bisher begrenzt – folglich existiert keine etablierte Pharmakotherapie für das akute Nierenversagen (Bellomo2005, Bellomo2012, Hoste2010, Lewis2000).

1.1.7 Prognose

Die Prognose hängt im Wesentlichen davon ab, wo das akute Nierenversagen erworben wurde. Entwickelte sich außerhalb des Krankenhauses ein ANV, so ist die Prognose eher günstig, da hier häufig prärenale Ursachen wie z.B. ein Flüssigkeitsmangel zugrunde liegen. Nach Beseitigung solcher Ursachen erlangt die Nieren in der Regel ihre Ausgangsfunktion wieder. Beim stationären Patienten hingegen, der ein ANV entwickelt, spielen häufiger toxische Einflüsse eine Rolle, wie z.B. die Verabreichung von Röntgenkontrastmitteln oder potentiell nephrotoxischen Medikamenten (Murugan2011). Hierbei ist die Prognose sowohl für das Patientenüberleben als auch für das Nierenüberleben schlechter. Besonders kritisch ist der Verlauf von Patienten, die auf einer Intensivstation versorgt werden und ein akutes Nierenversagen erleiden, da hier oftmals schwere Krankheitsbilder wie Schockzustände mit Multiorganversagen zugrunde liegen. Die Mortalität bei diesen schwer kranken Patienten („critically ill patients“) liegt zwischen 45 % und 53 % (Palevsky2009, Bellomo2008). Verschiedene große epidemiologische Studien bringen das akute Nierenversagen mit der späteren Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (CKD), terminalen Niereninsuffizienz sowie mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung (Hobson2009, Coca2009, Wald2009, Murugan2011). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das akute Nierenversagen - unabhängig von seinem Verlauf - zu einer erhöhten Langzeitmorbidity und -mortality beitragen kann. Die Patienten versterben quasi nicht nur mit einem, sondern möglicherweise auch aufgrund des Auftretens eines ANV, das sich von einer isolierten Organerkrankung zu einer komplexen Systemerkrankung verändert (Awad2007). Es stellt sich die Frage nach der Ursache für diese negativen Auswirkungen eines ANV auf Krankheitsverlauf und Prognose. Durch moderne Nierenersatzverfahren können sowohl viele Urämietoxine, als auch überschüssiges Volumen und schädigende Faktoren rasch und effizient beseitigt werden. Somit rücken auch hier systemische Effekte des ANV in das Blickfeld der Forschung, die durch die etablierte Therapie bislang nicht erfasst werden.

1.1.8 „Remote organ effect“ des ANV

Der „Remote organ effect“ des ANV umschreibt die Tatsache, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion trotz adäquater Nierenersatz- und Volumentherapie in wesentliche Prozesse

des Organismus einzugreifen scheint. Die durch ein ANV bedingte funktionelle Beeinträchtigung nicht-renaler Organe beeinflusst den Krankheitsverlauf und die Prognose, so dass durch ein ANV nicht nur die Krankenhausverweildauer des Patienten verlängert wird, sondern auch die Mortalität erhöht wird (Grams2012).

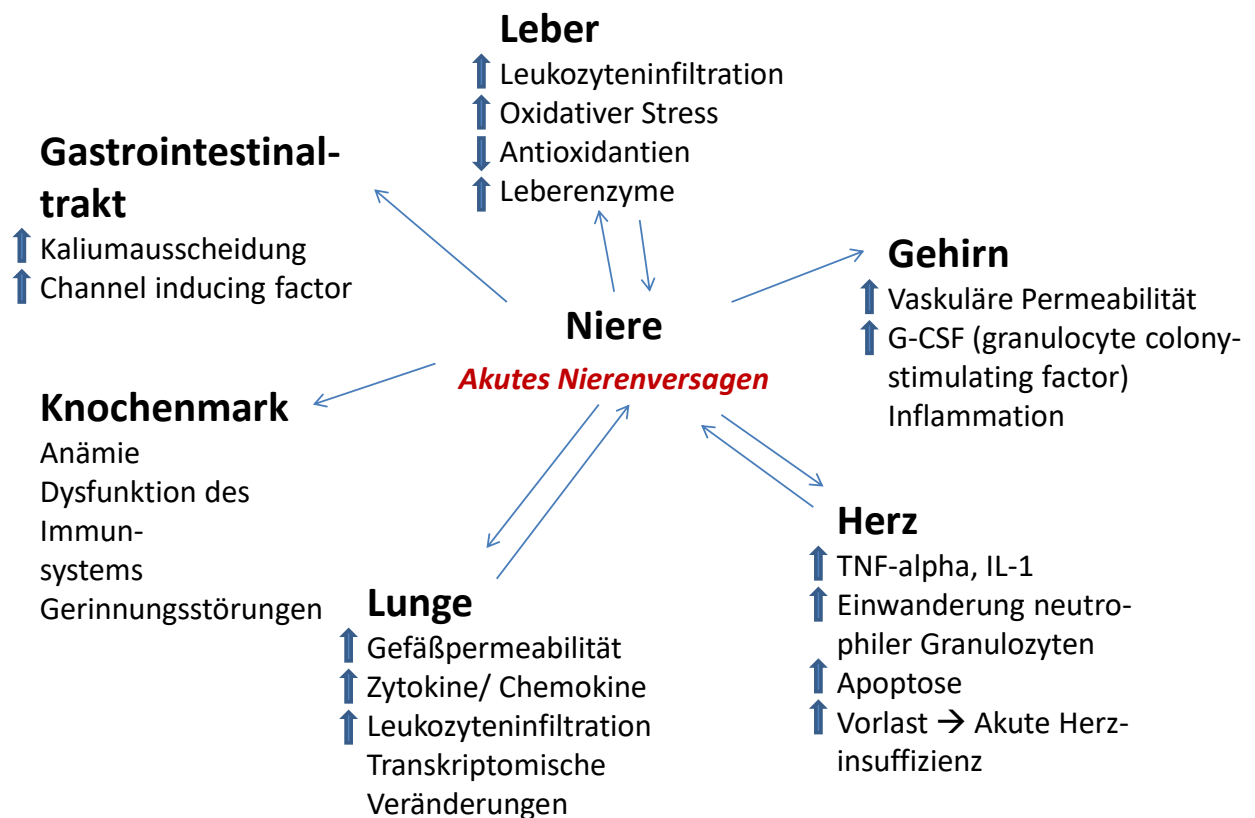


Abb. 5 Konsequenzen des „distant organ effect“ im Tiermodell (nach Grams2012, eigene Darstellung)

Im Tiermodell des ANV wurden spezifische Veränderungen in verschiedenen extrarenalen Organen beschrieben, die neben dem Herzen und der Lunge auch das Gehirn, Knochenmark, den Gastrointestinaltrakt sowie die Leber involvieren (siehe Abb. 5). Unklar bleibt, welches die Mediatoren dieses „remote organ effect“ sind. In der Literatur werden verschiedene mögliche Mediatoren diskutiert:

1.1.8.1 Systemische Inflammationsreaktion

Im Nierenversagen kommt es zu einer verstärkten Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 6 und TNF α . Im Lungengewebe zum Beispiel finden sich eine Diapedese von Leukozyten mit gesteigerter vaskulärer Permeabilität sowie distinkte transkriptomische proinflammatorische Veränderungen im Tiermodell des ANV (Grigoryev2008). Weiterhin kommt es beim akuten Nierenversagen neben dem bekannten kardiorenenalen Syndrom, das die simultane Erkrankung von Herz und Niere beschreibt, bei der eine Funktionseinschränkung des einen Organs zu einer Funktionseinschränkung des anderen Organs führt, zu einer endothelialen Zellaktivierung, einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen sowie zu einer gesteigerten Apoptose im Herzen (Ronco2008). Diese Effekte schädigen das Myokard durch die Einwanderung von neutrophilen Leukozyten sowie durch Apoptose und Nekrose der Myozyten (Kelly2006). Auch das Hepatorenale Syndrom ist eine bekannte Erkrankung, welche durch eine fortgeschrittene Leberfunktionseinschränkung zu einer Insuffizienz der renalen Funktion führt. Im Gegensatz dazu gibt es wenige Daten zu dem Effekt eines ANV auf die Leberfunktion. Eine Leberinsuffizienz geht häufig mit einem ANV einher, vor allem auf der Intensivstation, und erhöht die Mortalität. Viele von den zum Teil bereits beschriebenen Prozessen bei der Nieren-Lungen- bzw. Nieren-Herz-Interaktion wurden auch bei der Leber beobachtet: Eine erhöhte neutrophile Infiltration und vaskuläre Permeabilität im Rahmen eines ANV, Inflammation und Apoptose spielen also auch bei der Interaktion zwischen der Niere und der Leber eine relevante Rolle (Grams2012, Golab2009).

1.1.8.2 Oxidativer Stress

Als weitere Mediatoren gelten zytotoxische Moleküle des oxidativen/nitrosativen Stresses (reactive oxygen/nitrosative species). Diese entstehen besonders in der posthypoxischen Phase eines renalen Ischämie/Reperfusionsschadens und bewirken unter anderem eine verstärkte Apoptosereaktion, den programmierten Zelltod (Golab2009).

1.1.8.3 Nitric Oxide (NO)-Metabolismus

Als ein weiterer möglicher Mediator des „remote organ effect“ der akuten Nierenschädigung wird eine Dysregulation im NO-Metabolismus extrarenaler Organe diskutiert (Paladino2009). So wird von Wever et al. und Vaziri et al. eine solche Dysregulation in der Lunge diskutiert (Wever1999, Vaziri2002). Wie in Abbildung 6 dargestellt kann ein akutes Nierenversagen über Inflammationsreaktionen, oxidativen Stress sowie einen dysregulierten NO-Metabolismus im Lungengewebe zu transkriptomischen Veränderungen, erhöhter Apoptose, gesteigerte Leukozyteninfiltration und Permeabilität führen und so eine Lungenfunktionseinschränkung verursachen (Grams2012, Paladino2009).

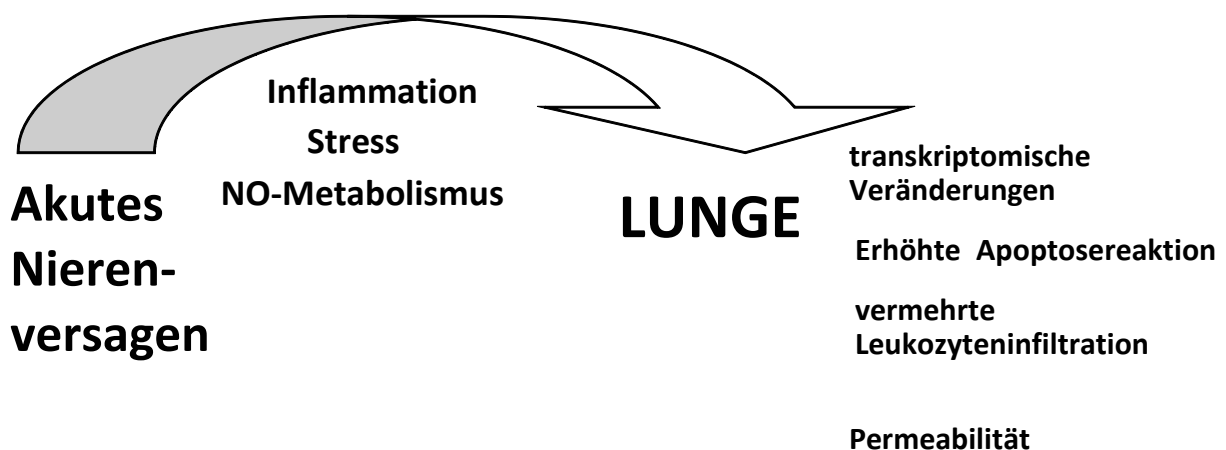


Abb. 6 Mögliche Hypothese für den pulmonalen remote organ effect im Tiermodell des ANV (nach Grams 2012, eigene Darstellung)

Asymmetrisches und symmetrisches Dimethylarginin (ADMA/SDMA) könnten als intrinsische Inhibitoren der NO-Synthese hierbei eine wichtige Rolle spielen (Paladino2009). Im ANV kommt es zu einer Akkumulation von urämischen Substanzen, welche eine generalisierte Entzündungsreaktion zur Folge hat. Diese führt zu einer Freisetzung von Zytokinen und Aktivierung immunkompetenter Zellen. Durch die zusätzlich verminderte renale Clearance könnte sich die Zytokinplasmakonzentration erhöhen, wodurch in einem Circulus vitiosus der systemischen Inflammationsprozesse auch der Schweregrad weiterer Organschädigungen begünstigt würde. Somit augmentiert ein ANV jede inflammatorische

Reaktion und die Schädigung nierenferner Organsysteme und könnte so zu einem multiplen Organ-Dysfunktionssyndrom (MODS) beitragen (Paladino2009, Hassoun2007).

Von Paladino et al. wurde das akute Lungenversagen im ANV als ein Exempel des „remote organ effects“ statuiert (Paladino2009). Durch eine im ANV dysregulierte Immunmodulation und eine gesteigerte vaskuläre Permeabilität kann es zu einer Exazerbation eines akuten Lungenversagens kommen. Andere Organe, deren Funktion durch ein ANV beeinträchtigt werden kann sind Herz, Gastrointestinaltrakt, Knochenmark und Gehirn.

1.2 Bedeutung des NO-Stoffwechsels im Akuten Nierenversagen

1.2.1 Der NO-Metabolismus und die vaskuläre NO-Wirkung

NO wird bei der Umwandlung von L-Arginin zu L-Citrullin durch die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) in zwei Teilschritten freigesetzt. An der terminalen Guanidino-Gruppe des Arginins wird initial ein Stickstoffatom oxidiert und somit das Zwischenprodukt Hydroxyarginin gebildet. Unter Abspaltung des freien Radikals NO entsteht die Aminosäure L-Citrullin. Als Cofaktoren fungieren Nicotinamidadenindinucleotid (NADPH), Tetrahydrobiopterin (BH₄), Flavinadenindinucleotid (FAD) und Flavinadeninmononucleotid (FMN) (Löffler2006).

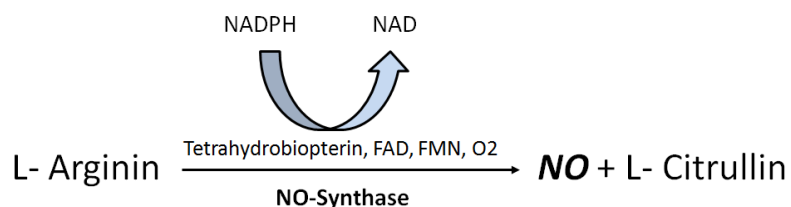


Abb. 7 Die NO-Synthase: Umwandlung von L-Arginin zu L-Citrullin unter Abspaltung von NO

Essentiell für die Enzymaktivität sind die NOS Bindungsstellen für Häm und kalzium-beladenes Calmodulin, das als Aktivator für den Elektronentransfer fungiert. Jedes NOS-Dimer enthält außerdem ein Zink-Ion, welches für die Stabilisierung des dimeren Moleküls

verantwortlich ist (Abu-Soud1993). An dieser zentralen Stelle bindet das Substrat L-Arginin. Bisher sind drei unterschiedliche Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) bekannt. Eine Isoform, die nNOS, kommt überwiegend in Neuronen vor und hat geringe Enzymaktivität (Mungrue2004). Die zweite Isoform, die iNOS, kann durch Zytokine, z. B. in Makrophagen, induziert werden. Die dritte Isoform, die endotheliale Isoform (eNOS), ist überwiegend membrangebunden und liegt nur zu einem geringen Teil gelöst im Zytosol vor (Foerstermann2006). eNOS wird konstitutiv exprimiert und führt in Endothelzellen, Kardiomyozyten und Thrombozyten zu einer kontinuierlichen NO-Bildung, Regulation des Gefäßtonus und Hemmung der Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion.

Das nun freigesetzte Signalmolekül NO diffundiert in subendotheliale Muskelzellen und bindet dort an die lösliche Guanylatzyklase, welche in ihrer aktiven Form Guanosin triphosphat (GTP) in zyklisches Guaninmonosphat (cGMP) überführt. Das so entstandene cGMP wirkt als second messenger und aktiviert cGMP-abhängige Proteinkinasen, die den IP₃-Rezeptor stimulieren und so über einen intrazellulären Kalziumabfall zur Relaxation der Gefäßmuskulatur führen.

Ferner diffundiert NO in das Gefäßlumen, wo es der Adhäsion von Thrombozyten und Monozyten sowie der Expression von Chemokinen entgegenwirkt (Löffler2006, Foerstermann2006).

1.2.2 Grundlagen: NO und die endotheliale Dysfunktion

Stickstoffmonoxid (NO), zuerst EDRF (endothelial derived relaxing factor) genannt, ist ein gasförmiges Signalmolekül, das von Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) produziert wird und über die Aktivierung einer zytosolischen Guanylatcyclase vorwiegend die venöse und koronararterielle Gefäßmuskulatur relaxiert mit dem Ergebnis einer Vasodilatation. Desweiteren bewirkt NO eine Hemmung der Plättchenaggregation (Ngo2009).

Bei einer endothelialen Dysfunktion herrscht ein Ungleichgewicht zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion, wobei durch einen NO-Mangel die Vasokonstriktion überwiegt und es gleichzeitig zu einem entzündlichen und thrombotischen Geschehen kommen kann (Feletou2006). Die verminderte Bioverfügbarkeit des endothelial gebildeten Stickstoffmonoxids (NO) spielt dabei eine zentrale Rolle. Zwei wichtige Mechanismen für die

Verminderung der NO-Bioaktivität sind die verminderte NO-Synthese einerseits und die gesteigerte oxidative Inaktivierung von NO durch freie Sauerstoffradikale andererseits (Goligorsky2002).

1.2.3 Rolle der NOS im ANV

Wie bereits beschrieben existieren drei Isoformen der NO-Synthase: die endotheliale, induzierbare und neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS, iNOS, nNOS). Vor allem eNOS und iNOS spielen im ANV eine zentrale Rolle.

NO, das von der endothelialen NO-Synthase hergestellt wird, wird eine protektive Funktion zugeschrieben, wohingegen NO von der induzierbaren NO-Synthase schädigende Einflüsse auf das Endothel ausüben soll. Die NO-Produktion durch iNOS trägt durch Infiltration mit inflammatorischen Zellen zu Nierenzellschäden bei. Hierbei kommt es zu direkter DNA-Schädigung, sowie zu apoptotischen Effekten. Auf der anderen Seite trägt eine verminderte Aktivität der eNOS zur Verschlechterung der Nierenfunktion durch eine endotheliale Dysfunktion, sowie durch gleichzeitige renale Vasokonstriktion bei (Goligorsky2002, Schneider2003, Schneider2007). Des Weiteren wurde in einer Studie von Betz et al. gezeigt, dass es durch eine Veränderung des NO-Metabolismus im ischämischen ANV, nämlich durch eine verminderte eNOS-Expression und eine erhöhte iNOS-Expression, zu einer Schädigung des Nierengewebes kommt. Hingegen eine Erhöhung der eNOS Expression korrelierte mit einer Verbesserung der Nierenfunktion (Betz2012). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass bei Ischämischen-/Reperfusionsschaden der Niere die Supplementierung der Aminosäure L-Arginin, die als exklusives Substrat der eNOS fungiert, sich die Nierenfunktion verbessert. Diese widersprüchliche Gegebenheit wird auch als „L-Arginin-Paradoxon“ bezeichnet (Schneider2003, Betz2013).

1.3 Asymmetrisches Dimethylarginin und symmetrisches Dimethylarginin (ADMA und SDMA)

1.3.1 Die Rolle von ADMA und SDMA in der NO-Synthese

Die Derivate von L-Arginin ADMA (Asymmetrisches-Di-Methyl-L-Arginin) und SDMA (Symmetrisches-Di-Methyl-L-Arginin) wurden erstmals 1970 von Kakimoto und Akazawa aus dem menschlichem Urin isoliert und beschrieben (Kakimoto1970). ADMA (und SDMA) werden von Proteinen abgespalten, die post-translational methyliert und hydrolysiert wurden. Der Arginin-Rest von Proteinen wird von einer Protein-Arginin-Methyltransferase (PRMT) methyliert, danach wird durch Hydrolyse dieser Proteine ADMA freigesetzt (Tran2003).

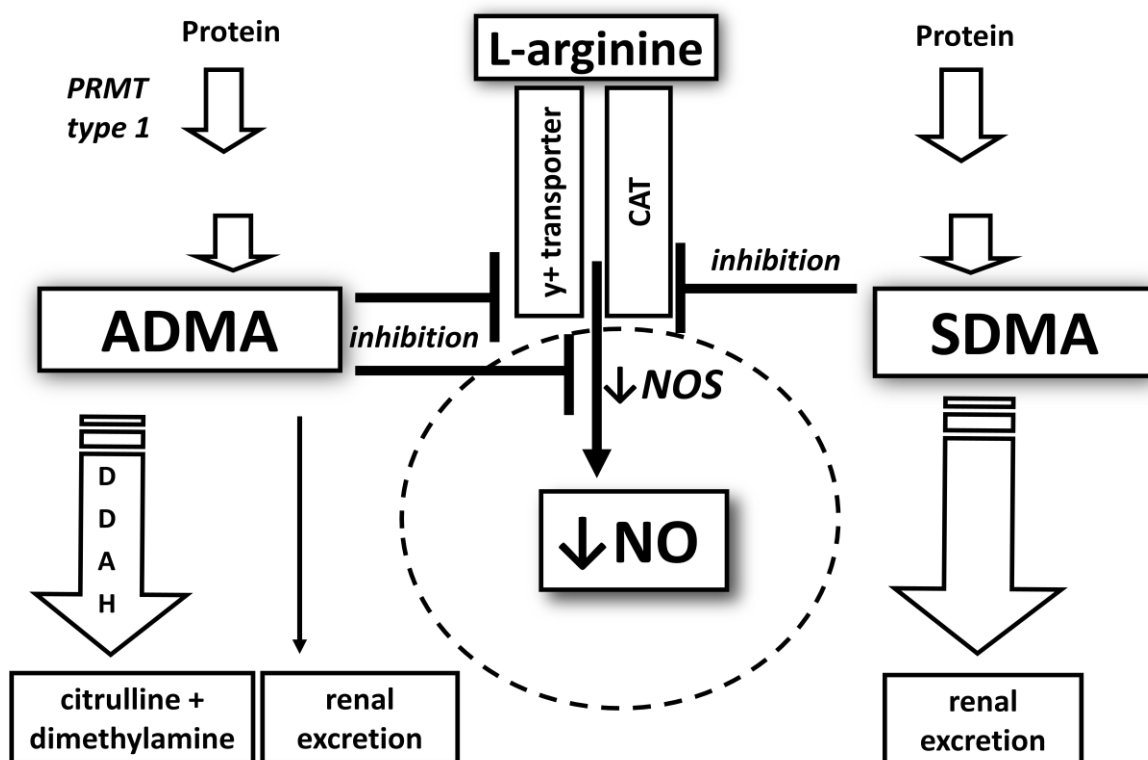


Abb. 8 Metabolismus von ADMA und SDMA (nach Kielstein2009, Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Professor Dr. med. Jan T. Kielstein)

ADMA hemmt nicht nur die Enzyme NO-Synthasen (NOS's), sondern auch die zellulären Transportproteine (CAT - cationic amino acid transporters). So wird die NO-Produktion über zwei Mechanismen inhibiert: Einerseits die direkte Hemmung der NOS's, andererseits der ADMA-Uptake in die Zelle über Blockade des CAT. Das zeigt, dass ADMA mit seinen Transportmechanismen strategisch platziert ist, um endotheliale Funktionen zu regulieren. Dies könnte eine beträchtliche klinische Bedeutung haben, da die endotheliale Dysfunktion einen der Ausgangspunkt der Entstehung von Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz bei Menschen darstellen könnte (Teerlink2009). Die Elimination von ADMA erfolgt vorwiegend metabolisch (ca. 80%) und zu ca. 20% renal. Die Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolasen (DDAH) fungieren als Enzyme der metabolischen Elimination und hydrolysieren ADMA zu Dimethylarginin und L-Citrullin. DDAH werden als verschiedene Isoformen ubiquitär exprimiert, vorwiegend jedoch in Leber, Gehirn, Pankreas und Niere. Folglich spielt die Niere eine führende Rolle in der Elimination von ADMA, da sie über zwei Eliminationswege verfügt: renale Exkretion, sowie enzymatische Degradation (Kielstein2008). 1992 zeigten Vallance et al., dass ADMA, eine natürlich vorkommende Aminosäure, als endogen potentester kompetitiver Inhibitor von allen dreien NO-Synthasen (NOS) die Synthese von NO in vivo und in vitro senkt (Vallance1992). Außerdem wurde in dieser Arbeit bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhter ADMA-Spiegel nachgewiesen und gefolgert, dass diese Akkumulation von ADMA, über die Inhibition der NO-Synthese, zu Hypertension und sekundärer Immundefizienz beitragen kann, welche beide mit einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind.

SDMA, ein strukturelles Isomer zu ADMA, wird im Gegensatz zu ADMA nicht metabolisch, sondern fast ausschließlich renal eliminiert. Die exklusive renale Elimination prädestiniert SDMA auch als einen Marker der globalen Nierenfunktion. Letzteres wurde auch in Studien, in denen SDMA-Plasma-Spiegel entsprechend den Creatinin-Werten anstiegen und z.T. eine höhere Sensitivität im Hinblick auf eine renale Dysfunktion als Creatinin besaßen, publiziert (Kielstein2006, Kielstein2008).

Im Gegensatz zu ADMA, übt SDMA lediglich einen indirekten Effekt auf die NO-Synthese aus. SDMA hemmt den „y+ hCAT 2B“ Transporter, der für die intrazelluläre Aufnahme von L-Arginin verantwortlich ist (Closs1997, Schwedhelm2010). Außerdem blockiert SDMA in der Niere die tubuläre Absorption von L-Arginin. Beide Mechanismen können in einem

intrazellulären Mangel an L-Arginin resultieren und damit aufgrund der Substratverminderung schließlich eine verminderte NO-Synthese bewirken (Bode-Boeger2006).

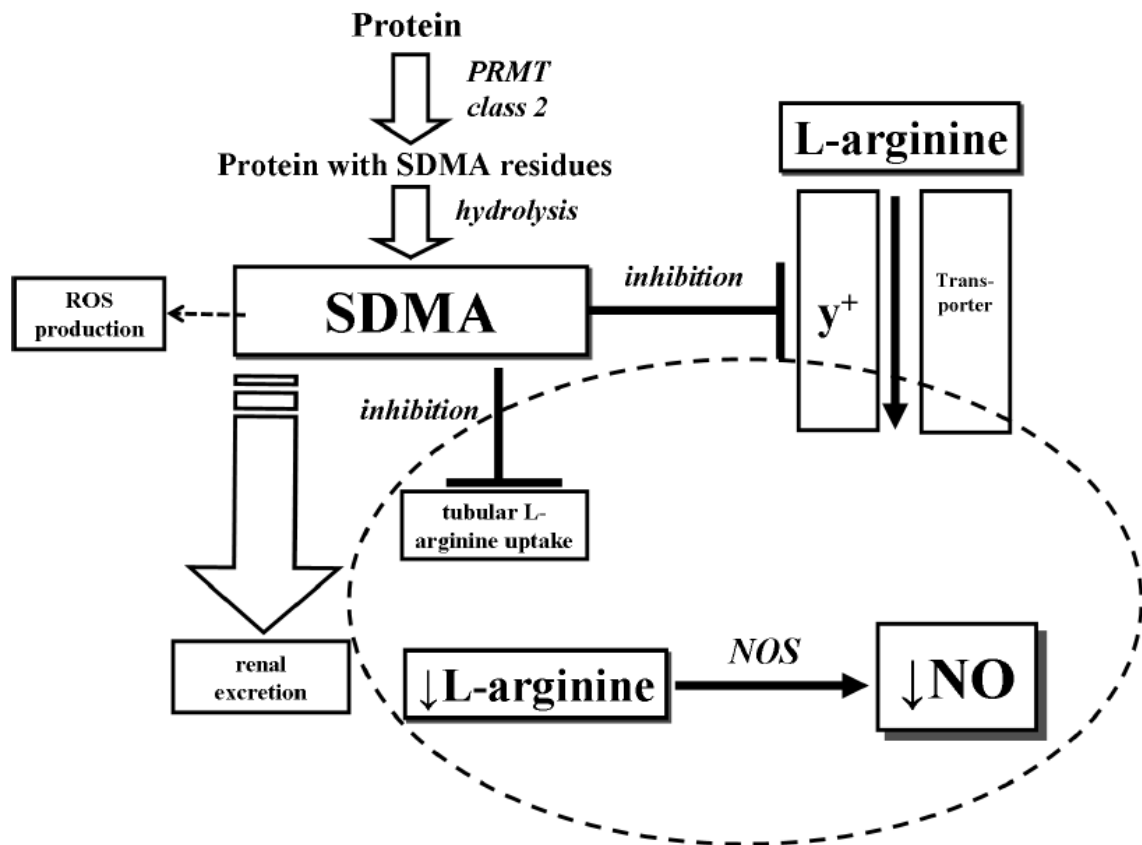


Abb. 9 Metabolismus von SDMA (nach Kielstein2009, Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Professor Dr. med. Jan T. Kielstein)

Die NOS-Aktivität hängt von dem Verhältnis zwischen Arginin und ADMA ab. Die Akkumulation der Dimethylarginine ADMA und SDMA von Patienten mit Niereninsuffizienz führt zu einer Verminderung der molekularen Ratio's von Arginin/ADMA und Arginin/SDMA (Nijveldt2002, Fleck2001, Kielstein2002). Da ADMA und SDMA die NO-Produktion via CAT-Transportsystem (SDMA und ADMA) bzw. direkt an der NO-Synthese (ADMA) kompetitiv hemmen, wurde von Bode-Böger et al. vorgeschlagen die L-Arginin/ ADMA und L-

Arginin/SDMA-Ratio als Indikator für die potentielle Hemmung der NO- Produktion zu bevorzugen (Bode-Böger2007).

Weitere Studien sind notwendig, um zu klären, ob die Sensitivität und Spezifität von SDMA und ADMA ausreichend ist, diese als attraktiven Parameter für die Bewertung der Nierenfunktion im experimentellen sowie im klinischen Rahmen zu etablieren.

1.3.2 ADMA und SDMA Regulation in verschiedenen Krankheitsbildern

Erhöhte ADMA- und SDMA-Spiegel wurden erstmals bei Patienten mit dialysepflichtiger, chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen (Vallance1992). Man nimmt an, dass eine Akkumulation von ADMA und SDMA, einerseits über die Inhibition der NO-Synthese zu Hypertension und Atherosklerose, andererseits über die Aktivierung von ROS (reactive oxygen species) zu einer sekundären Immundefizienz führen kann, welche beide klassische Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz darstellen (Schepers2011, Fleck2003).

Bei vielen anderen Krankheitsbildern findet sich ADMA/SDMA auch erhöht: Vor allem bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, bzw. mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sind, werden häufig erhöhte ADMA-/SDMA-Werte gefunden, z. B. bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), sowie bei Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie, chronischer Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz und Nikotinabusus (Boeger2004, Boeger2006, Sydow2003, Jiang2006).

Die Höhe der ADMA-/ SDMA-Serumspiegel zeigten auch einen prognostischen Effekt: So wurde vor allem ADMA eine große Bedeutung als prognostischer kardiovaskulärer Risikofaktor bei Patienten mit oben genannten Erkrankungen, nachgesagt (Boeger2004, Boeger2006). Erhöhte SDMA-Werte waren von prognostischer Bedeutung bei schwer kranken Patienten, besonders bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren (Koch2013). Dies könnte aus einer bereits postulierten pathophysiologische Wirkung resultieren. So zeigten Kielstein et al. in einer Studie, dass eine exogene Zufuhr von ADMA bei gesunden Probanden den renalen Blutfluss und die Natriumrückabsorption vermindert. Außerdem wurden durch Applikation von ADMA die Herzfrequenz, der systemische Widerstand und der Blutdruck erhöht (Kielstein2008).

1.3.3 ADMA und SDMA im Tiermodell

Im Tiermodell wurde von Kielstein et al. sowohl die Regulation von ADMA/SDMA bei renaler Dysfunktion, als auch ein möglicher pathophysiologischer Effekt untersucht. Hierbei wurde gezeigt, dass bei DDAH (Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase) Knockout-Mäusen ein erhöhter ADMA-Spiegel mit erhöhtem vaskulärem Widerstand und Hypertonus einhergeht. Bei Mäusen, die DDAH vermehrt exprimierten wurde ein erniedrigter ADMA-Spiegel mit geringerer Gefäßwanddicke und erhöhter Regenerationsfähigkeit des Endothels nachgewiesen (Kielstein2008). Auch in einigen anderen Tierarten wurde eine Korrelation zwischen SDMA/ ADMA und Nierenfunktionsparametern nachgewiesen. Carello et al. zeigten in einem Rattenmodell, dass bei bilateral nephrektomierten Ratten SDMA nach erfolgter Nephrektomie rasch anstieg, hingegen ADMA nur geringfügig. Nach 24 Stunden, stieg SDMA um mehr als eine Größenordnung an und erreichte nach 48 Stunden seine Höchstkonzentration mit 20mal höheren Werten, als die Ausgangs-SDMA-Konzentration (Carello2006). Li Volti et al. zeigten, dass im Rattenmodell des Ischämie-/ Reperfusionsschadens der Niere der ADMA-Serumspiegel erst anstieg und dann nach 3h Stunden auf dem Niveau der Kontrolltiere war (Volti2008).

1.3.4 ADMA und SDMA im Menschen

Vergleichbare Daten zu den aus dem Tiermodell gewonnenen Daten gab es lange nicht vom Menschen. Da jedoch eine frühe Detektion einer akuten Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wichtig für eine frühe und effektive Therapie sind, wird intensiv nach einem adäquaten Marker für Veränderungen der GFR gesucht.

Serum Cystatin C hat sich als ein früher Marker des ANV etabliert und war sogar dem Serum-Creatinin-Wert überlegen (Herget-Rosenthal2005).

2011 untersuchten Kielstein et al. in einer Studie die zeitliche Konzentrationsveränderung von SDMA im Vergleich zu Cystatin C im Rahmen eines GFR-Abfalls nach einseitiger Nephrektomie bei 24 Lebendnierenspendern. Sechs Stunden nach Nephrektomie stieg SDMA im Vergleich zum Ausgangswert um das 1.15-fache signifikant an, nach 12 Stunden um das 1.43-fache. Nach 24 Stunden erreichte SDMA ein Maximum und persistierte hoch bis zum Ende der Observation der Patienten. Diese Studie zeigte zum ersten Mal, dass SDMA als

ein früher Marker von GFR-Veränderungen im Menschen angesehen werden kann (Kielstein2011). Nachteil der Kielstein-Studie war jedoch das sehr kleine Patientenkollektiv (24 Patienten). Eine weitere Limitation war, dass es sich um gesunde Lebendnierenspender handelte, die alle in einer mehr oder weniger gleichen klinischen Situation waren. Es bleibt unklar ob bei Patienten mit Komorbiditäten, welche die Mehrzahl der typischen Patienten im klinischen Alltag ausmachen, die ein ANV entwickeln, sich SDMA genauso verhält.

Eine frühe Detektion von GFR-Veränderungen ist wie bereits beschrieben entscheidend für die Erkennung eines akuten Nierenversagens. SDMA könnte solch ein wertvoller früher Marker einer GFR-Veränderung im klinischen sowie experimentellen Alltag darstellen. Bisher liegen jedoch noch kaum Daten darüber vor, inwiefern sich SDMA- und sein struktureller Isomer ADMA sowie L-Arginin im akuten Nierenversagen – unterschiedlichster Ursachen – beim Menschen verändern. Eine frühe Verabreichung von L-Arginin bei Nierentransplantierten-Patienten zeigte eine Verbesserung der Nierenfunktion. Dies ist mit dem sogenannten „L-Arginin-Paradoxon“ zu erklären, was sich auf die Tatsache bezieht, dass eine L-Arginin-Supplementation die NO-Synthese stimuliert, trotz gesättigter intrazellulärer Konzentrationen (Schramm2002, Schramm2008). Dies weist wiederum auf einen weiteren möglichen therapeutischen Ansatzpunkt in der Therapie eines akuten Nierenversagens hin, welcher weiterer Forschung bedarf.

1.4 Thema der Dissertation und Arbeitshypothesen

Im Rahmen einer klinischen Studie am Uniklinikum Würzburg wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob und gegebenenfalls inwiefern sich die SDMA-, ADMA- sowie L-Arginin-Serumkonzentrationen im ANV beim Menschen verändern und welche Auswirkungen dies auf Komorbiditäten und Mortalität hat. Untersucht wurde die *Dysregulation von ADMA, SDMA und L-Arginin im ANV (analog zum Tiermodell, siehe Betz2013) (A)* sowie die *Mögliche Funktion von SDMA/ADMA und L-Arginin als Biomarker/pathogener Faktor (B)*.

A) Dysregulation von ADMA, SDMA und L-Arginine im ANV (analog zum Tiermodell, siehe Betz2013)

In der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie soll untersucht werden, ob und gegebenenfalls wie sich SDMA-, ADMA- und L-Arginin-Konzentrationen beim Menschen im ANV verändern und ob diese mit Nierenfunktionsparametern, wie z. B. Creatinin oder anderen Laborparametern (*siehe 2.7 Laborparameter*) korrelieren bzw. sich als unabhängige Risikofaktoren zeigen.

B) Mögliche Funktion von SDMA/ADMA und L-Arginin als Biomarker/pathogener Faktor

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) wurde ADMA und SDMA bereits als potentiell pathogener Faktor identifiziert (Zoccali2001, Fleck2003, Bode-Boeger2006, Schwedhelm2011). In der vorliegenden Arbeit soll die Rolle von ADMA, SDMA und L-Arginin im akuten Nierenversagen untersucht werden und deren Assoziation mit einer erhöhten Mortalität.

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die potentielle Rolle des NO-Stoffwechsels im akuten Nierenversagen als Mediator des „remote organ effect“. Es wird der Einfluss des ANV auf das Gefäßsystem und andere Organsysteme untersucht. So soll gezeigt werden, dass durch eine Veränderung des NO-Metabolismus im ANV und dadurch erhöhte systemische SDMA/ADMA-Werte mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sind.

Die konkrete Arbeitshypothese lautet:

L-Arginin, ADMA und SDMA sind assoziiert mit dem klinischen Verlauf und Outcome bei hospitalisierten Patienten mit akutem Nierenversagen.

Die vorliegende Dissertationsarbeit geht der Frage nach, ob über Assoziationsstudien an einem Kollektiv von hospitalisierten Patienten, welche in der Medizinischen Klinik des Uniklinikums Würzburg stationär behandelt wurden, eine Korrelation des klinischen Verlaufs und der Prognose der betroffenen Patienten mit relevanten Serum-Parametern des akuten Nierenversagens gezeigt werden kann, sowie ob diese mit den Patientencharakteristika und den Zeitverläufen des akuten Nierenversagens in Bezug auf eine Verbesserung der Nierenfunktion assoziiert sind.

Ein möglicher prädiktiver cut-off Wert der Serum SDMA Konzentration für das Patientenüberleben sollte hierbei ebenfalls aus dem vorliegenden Kollektiv ermittelt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es erfolgte die Datenerhebung von Patienten, die von Mai 2010 bis Februar 2012 in den Kliniken der Innere Medizin (Medizinische Klinik I und II) sowie der Chirurgie des Universitätsklinikum Würzburg (UKW) stationär behandelt worden waren. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 91/ 10 genehmigt. Außerdem wurde die Studie unter www.clinicaltrials.gov registriert (NCT-Nummer: 01552525). Es wurden Patienten erfasst, die wegen neu diagnostizierten Nierenversagens in die Klinik eingewiesen worden waren oder bei denen sich während eines stationären Aufenthaltes ein akutes Nierenversagen entwickelt hatte. Alle Studienteilnehmer wurden durch den Studienarzt und Untersucher mündlich und schriftlich aufgeklärt. Sie erhielten einen Informationsbogen sowie die Möglichkeit ausführliche Fragen zur Studie zu stellen und erklärten sich schriftlich zur Teilnahme bereit.

2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten ab 18 Jahren, die entweder selbst oder deren gesetzlicher Vertreter in die Teilnahme der Studie einwilligten.

Ausschlusskriterien stellten die Durchführung eines Nierenersatzverfahrens vor Studieneinschluss sowie eine extrem eingeschränkte Gesamtprognose mit einer Lebenserwartung unter sechs Monaten aufgrund einer palliativen, rasch limitierenden oder malignen Erkrankung dar.

2.3 Analysezeitpunkte

Die ersten Messungen fanden bei Studieneinschluss statt. Die zweiten Messungen wurden bei Besserung des ANV durchgeführt. Voraussetzung zur Durchführung der zweiten Messung war eine Senkung des Serumkreatinin um mindestens 0,3 mg/dl im Vergleich zum Vorwert. Zu beiden Analysezeitpunkten wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Die Messungen wurden überwiegend am Nachmittag durchgeführt, jedoch war es aufgrund des Aufbaus der Studie, des Krankenhausbetrieb und aus organisatorischen Gründen nicht immer möglich einen genauen Zeitpunkt oder eine Nahrungskarenz zu beachten.

2.4 Blutentnahme/ Verarbeitung der Proben

Die venöse Blutentnahme erfolgte peripher oder zentral über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) im Anschluss an die Pulswellenmessung. Dabei wurden dem Probanden zwei Serum-, zwei EDTA- und ein Citrat-Röhrchen entnommen. Ins Zentrallabor der Uniklinik Würzburg wurde jeweils ein Serum-, EDTA- und Citrat-Röhrchen zur routinemäßigen Laboranalyse gesandt (siehe 2.6 *Laborparameter*). Das übrige Serum- und EDTA-Röhrchen wurde zeitnah im hauseigenen nephrologischen Labor weiterverarbeitet. Aus dem Plasma-Röhrchen wurde eine Vollblutprobe à 1 ml in ein Kryoröhrchen der Firma Nunc (Roskilde, Dänemark) pipettiert und bei -80° asserviert. Danach erfolgte die Zentrifugation des restlichen Plasmas und des Serums für 10 Minuten mit 4000 Umdrehungen pro Minute. Der Überstand (Plasma und Serum) wurde in Kryoröhrchen aliquotiert und ebenfalls bei -80° asserviert.

Ein Aliquot von 0,3 ml der Serumproben wurden auf Trockeneis an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gesandt. Im Institut für Klinische Pharmakologie unter der Leitung von Prof. Dr. Böger wurden freundlicherweise die Messungen von L-Arginin, SDMA und ADMA durchgeführt (siehe 2.6.)

2.5 Lagerung und Speicherung der Daten

In eine standardisierte Microsoft Excel Tabelle wurden die Patientendaten eingetragen. Dieser Bogen beinhaltet Laborparameter, demographische Patientendaten (Alter, Gewicht, Größe, BMI), Informationen über Grunderkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Aufnahme- und Entlassmedikation. Außerdem wurden - falls vorhanden - die ultrasonographisch bestimmten Parameter der Nierengröße und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) dokumentiert. Blut- und Urinproben sowie Krankendaten werden in pseudonymisierter Form in der Nephrologischen Abteilung, Innere Medizin I des Universitätsklinikums Würzburg gelagert.

2.6 Laborparameter

L-Arginin, *ADMA* und *SDMA* wurde im Institut für Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Leiter: Prof. Dr. R. Böger) gemessen. Die Serumkonzentrationen wurden dort mittels Flüssigchromatographie mit nachgekoppelter Massenspektrometrie (HPLC-MS) bestimmt. Dabei wird eine analytische HPLC (High Performance Liquid Chromatographie) mit einem Massenspektrometer (MS) verbunden (Schwedhelm2007). Hierbei wurden Proteine mit Methanol unter Benutzung einer 96-Mikrotiterplatte (0.20- μ m, vorbeschichtet mit L-[2H7]-Arginin, [2H6]-ADMA und [2H6]-SDMA) ausgefällt. Nach Zentrifugation wurden die Mikrofiltrate getrocknet und in ihre Butylester-Derivate konvertiert. Mit einer Chirobiotic T, 20 x 1.0 mm i.d., Microbore-guard-Säule (Astec, Whippany, NJ, USA), die mit einem Varian 1200L Triple Quadrupole Massenspektrometer (Varian, Walnut Creek, CA, USA) im positiven Electrospray-Ionisation (ESI+) Betriebsmodus verbunden war, wurden die anschließenden Messungen durchgeführt. Die Laufzeit der Proben betrug 1.6 Minuten mit einem intra-assay und inter-assay Variationskoeffizienten von jeweils 2.2% und 4.7% (CV).

Die in Abbildung 10 dargestellten Blutwerte wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg erhoben:

SERUMPARAMETER				EDTA Blut
Renale Serumparameter	Inflammationsparameter	Hämolysemarker	Endokrinologie	Hämatologie
Creatinin	CRP	LDH	TSH	Leukozyten
eGFR (MDRD)	Albumin			Erythrozyten
Harnstoff	Gesamteiweiß			Thrombozyten
Harnsäure				Hämoglobin
				Hämatokrit

Abb. 10 Erhobene Laborwerte: Nierenwerte (Renale Serumparameter: Creatinin, eGFR, Harnstoff, Harnsäure), Entzündungswerte (Inflammationsparameter: CRP, Albumin, Gesamteiweiß), Zellumsatz (Hämolysemarker: LDH), Schilddrüsenwert (Endokrinologie: TSH), Blutbild (Hämatologie: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit)

2.7 Erhebung des poststationären Patienten Follow-up's (nach der stationären Entlassung)

Das poststationäre Follow-up erfolgte um die Mortalitätsrate der Studienpopulation zu erheben. Hierfür wurden gemäß der Einverständniserklärung telefonisch Patient, Angehörige oder der Hausarzt kontaktiert. Über das Internet wurde auf der Seite der regionalen Tageszeitung Mainpost (mainpost.de) Traueranzeigen eingesehen. Das Todesdatum oder Datum der letzten Kontaktaufnahme zu dem Patienten wurde dokumentiert.

2.8 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm „OBM SPSS Statistics 20 Premium“ für Windows. Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnitt \pm SD oder

Medianwert mit einem entsprechenden Interquartilsabstand (25%-75%) dargestellt und kategoriale Variablen wurden in Prozent angegeben. Die Verteilung von Variablen wurde mittels Einstichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Korrelationen zwischen Variablen wurden mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten bemessen. Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden mit dem Student's-t-test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen. Mit dem χ^2 -Test wurden Differenzen in kategorischen Daten analysiert. Unterschiede zwischen Variablen, die an verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden (t1 und t2), wurden mit dem Stichproben-T-Test oder einem Wilcoxon Signed Rank Test verglichen. Der log-rank-Test wurde angewandt, um den Unterschied der zwei Gruppen in der Kaplan–Meier Überlebenskurve zu beurteilen. Die Hazard Ratio's und die 95% Konfidenzintervalle wurden mittels Cox-Regressionsanalyse berechnet. Variablen, die signifikant mit der Mortalität in einfachen univariaten Analysen korrelierten, wurden in das multivariate Cox-Regressions-Modell eingeschlossen. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

120 Patienten mit der Diagnose eines akuten Nierenversagens wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Grundcharakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 1 abgebildet. Obwohl die Studienteilnehmer überwiegend auf der nephrologischen Schwerpunktstation der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg eingeschlossen wurden, lag das Durchschnittsalter mit 65 (± 18) Jahren unter dem Durchschnittsalter (73,8 Jahre) einer durchschnittlichen internistischen Station (vgl. Becchi2005 – Characteristics of patients admitted to a Division of Internal Medicine (...)).

76 (63%) der Studienteilnehmer waren Männer, was grob die Belegung einer internistischen Station widerspiegelt.

Der durchschnittliche BMI war 26.1 kg/m^2 und lag damit leicht über dem durchschnittlichen BMI in Deutschland (25.7 kg/m^2) und fällt damit in die präadipöse Kategorie (Normalgewicht: BMI $18.5 - 25.0 \text{ kg/m}^2$) (nach dem statistischen Bundesamt 2010).

Bei Einschluss in die Studie (Messung 1) waren sämtliche Nierenretentionsparameter im Durchschnitt erhöht, was die Einschränkung der Nierenfunktion, genauer gesagt der GFR (glomerulären Filtrationsrate), bei einem ANV widerspiegelt. Das durchschnittliche Serum-Kreatinin lag bei $\pm 3.1 \text{ mg/dl}$ (Normalwert: $0 - 0.95 \text{ mg/dl}$), Harnsäure bei $\pm 8.8 \text{ mg/dl}$ (Normalwert: $3 - 7 \text{ mg/dl}$) und Harnstoff bei $\pm 122 \text{ mg/dl}$ (Normalwert: $10 - 50 \text{ mg/dl}$). Die durchschnittlich geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR war mit $\pm 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Normalwert: $100 - 130 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) stark vermindert. Der mediane L-Arginin-Wert fand sich im Durchschnitt bei $71.85 \text{ } \mu\text{mol/l}$ erniedrigt (Referenz: $77.4 \pm 18.2 \text{ } \mu\text{mol/l}$), ADMA mit $0.65 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (Referenz: $0.53 \pm 0.12 \text{ } \mu\text{mol/l}$) war leicht und SDMA mit $1.81 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (Referenz: $0.225 - 0.533 \text{ } \mu\text{mol/l}$) stark erhöht.

Mit 42% (50 Patienten) lag der Anteil der Raucher sehr hoch. Nikotinabusus ist mit einer endothelialen Dysfunktion und einer daraus resultierenden Arteriosklerose verbunden, was wiederum das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz und damit auch eines akuten Nierenversagens begünstigt. 38 (32%) Studienteilnehmer waren an Diabetes mellitus, 93

(77%) an Hypertonie erkrankt und 32 (27%) waren herzinsuffizient, was insgesamt das multimorbide Spektrum der Studie gut widerspiegelt.

	Studienteilnehmer (n)		
Alter [Jahre]	120	65	(+18)
Männer, n (%)	120	76	(63)
BMI [kg]	120	26.1	(5.2)
Raucher, n (%)	120	50	(42)
Diabetes mellitus, n (%)	120	38	(32)
Hypertonie, n (%)	120	93	(77)
kein CKD, n (%)	120	56	(47)
CKD I, n (%)		3	(3)
CKD II, n (%)		4	(3)
CKD III, n (%)		36	(30)
CKD IV, n (%)		21	(17.5)
Herzinsuffizienz, n (%)	120	32	(27)
Harnsäure	110	8.80	(7.18-10.63)
Harnstoff	120	122	(+64)
TSH	76	1.35	(0.8-2.18)
CRP	119	2.23	(0.69-5.38)
Albumin	118	3.53	(+0.66)
Leukozyten	120	8.30	(6.1-10.95)
Thrombozyten	120	203	(157-286)
Hämoglobin	120	11.2	(+2.1)
Hämatokrit	120	33.4	(+5.8)
Lactatdehydrogenase	118	243	(181-286.5)
L-Arginin t ₁	116	71.85	(52.9-104)
ADMA t ₁	120	0.65	(±0.19)
SDMA t ₁	120	1.81	(1.34-2.29)
Crea t ₁	120	3.10	(2.13-4.18)
eGFR (MDRD) t ₁	120	20.00	(13.25-30)

Tabelle 1 Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit akutem Nierenversagen

Ein Kollektiv von 56 (47%) Patienten litt im Vorfeld nicht an einer vorbekannten chronischen Niereninsuffizienz. Damit trat bei 53 % der Patienten ein ANV auf dem Boden einer bereits bestehenden chronischen Niereninsuffizienz (acute on chronic renal failure) auf, was eine typische Komplikation für einen chronisch niereninsuffizienten Patienten darstellt. Somit hatten sehr viele Patienten mindestens einen der chronische Risikofaktoren eines ANVs: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz- und Nierenerkrankungen.

Die Schilddrüsenfunktion zeigte sich im Durchschnitt bei einem TSH von 1.35 mU/l (Normalwert: 0,3–2,5 mU/l) euthyreot.

Der unspezifische Infektparameter CRP (C-reaktives Protein) war mit 2.23 mg/dl (Normalwert: 0 – 0.5 mg/dl) im Durchschnitt leicht erhöht.

Albumin lag mit 3.53 g/dl (Normalwert: 3.4 – 4.8 g/dl) im unteren Normbereich. Ein verminderter Albuminwert deutet entweder auf eine Malnutrition oder im Falle einer nephrologischen Erkrankung häufig auf einen Eiweißverlust über die Nieren (z.B. bei einem nephrotischen Syndrom) und/ oder auf eine akute oder chronische Inflammation hin.

Die Leukozyten waren mit 8.3 Tsd./ μ l (Normalwert: 5-10 Tsd./ μ l) und die Thrombozyten mit 203 Tsd./ μ l (Normalwert: 150 – 450 Tsd./ μ l) im Durchschnitt im Referenzbereich.

LDH als ein Marker des Zellzerfalls und somit indirekt Marker der Organschädigung lag mit 243 U/l (Normalwert: <250 U/l) im Normalbereich.

Die Ursachen des akuten Nierenversagens sind in Tabelle 2 aufgelistet. 18 der 120 Studienteilnehmer (15%) entwickelten aufgrund eines Hanta-Virus ein akutes Nierenversagen. Im Raum Würzburg tritt das Hanta-Virus regional endemisch auf und ist deshalb mit einer überdurchschnittlichen hohen Inzidenz anzutreffen. Damit war in dieser Studie das Hanta-Virus eine der führenden singulären Ursachen eines ANVs.

Weitere häufige Ursachen eines ANVs waren: Harnwegsinfektionen (13 Patienten – 11%), Exsikkose (16 Patienten – 13%), kardiale Dekompensation (13 Patienten – 11%), medikamentös-toxische Genese (12 Patienten – 10%), hypertensive Entgleisung/hypertensive Nephropathie (8 Patienten – 7%).

Seltenere Ursachen waren: Urosepsis, kardiorenales Syndrom, Nierenarterienstenosen, Nierenarterienembolie, Rhabdomyolyse, Plasmozytom, IgA-Nephropathie, Leptospirose, Morbus Wegener, andere Vaskulitiden und Vaskulopathien, postrenale Genese, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, Minimal-change Glomerulonephritis, membranöse Glomerulonephritis, ANV hypertensiver Genese, CREST Syndrom im Rahmen einer Sklerodermie, ANV

postinfektiöser Genese, hepatorenales Syndrom, ANV paraneoplastischer Genese, ANV kontrastmittelinduzierter Genese, Sepsis, ANV nach invasiven Eingriffen (Bypass-Operation, Transapikale/-vaskuläre Aortenklappenimplantation = TAVI). Bei 12 Patienten (10%) konnten die Genese des ANV nicht ausreichend geklärt werden (ANV unklarer Genese).

Ursachen des Akuten Nierenversagens	n/ Anzahl der Patienten	%
unklare Ätiologie	12	10
Hantavirus	18	15
Urosepsis	4	3
HWI	13	11
Kardiorenales Syndrom	4	3
kardiale Dekompensation	13	11
Nierenarterienstenose beidseits/ Nierenarterienstenose bei Z.n. Nephrektomie/ Schrumpfnieren einseitig	4	3
Nierenarterienembolie	2	2
Crush-Nieren bei Rhabdomyolyse	1	1
ANV bei Plasmozytom	4	3
IgA Nephropathie	1	1
Exsikkose	16	13
Leptospirose	1	1
ANV bei granulomatöser mikroskopischer Polyangiitis (GPA)	4	3
andere Vaskulitiden und Vaskulopathien	3	2
postrenales ANV	5	4
medikamentös-toxisches ANV	12	10
Bradykardie-Tachykardie-Syndrom	1	1
Minimal-change Glomerulonephritis	1	1
membranöse Glomerulonephritis	3	2
hypertensive Entgleisung/ Hypertensive Nephropathie	8	7
ANV bei Sklerodermie mit Organbeteiligung, CREST-Syndrom	2	2
postinfektiöses ANV (nach bronchialem Infekt, Sinusitis, Pneumonie, etc.)	2	2
ANV bei Hepatorenalem Syndrom	2	2
paraneoplastisches ANV	1	1
Kontrastmittelinduziertes ANV	1	1
ANV nach Bypass-Operation	3	2
ANV nach TAVI	2	2
Sepsis	1	1

Tabelle 2 Ursachen des Akuten Nierenversagens

In einigen Fällen gab es mehrere Ursachen für ein Akutes Nierenversagen (siehe Tabelle 3).

Mischbilder des Akuten Nierenversagens	n/ Anzahl der Patienten
Exsikkose + medikamentös-toxisch + HWI	2
Exsikkose + Urosepsis	2
Exsikkose + HWI	4
kardiale Dekompensation + Hypertensive Entgleisung	1
kardiale Dekompensation + Hypertensive Entgleisung + medikamentös-toxisch	1
Sepsis + kardiale Dekompensation	1
Urosepsis + postrenal	1
HWI + Postrenal	1
Exsikkose + med.-toxisch	3
Urosepsis + HWI	1
Nierenarterienstenose + HWI	1

Tabelle 3 Ätiologie des Akuten Nierenversagens bei Mischbildern

3.2 Korrelation von ADMA und SDMA mit Patientencharakteristika (demographischen Charakteristika, Blutwerte und Outcome)

In diesem Abschnitt ist das Augenmerk auf den klinischen Kontext der erhobenen Werte von SDMA, ADMA und L-Arginin gerichtet. Hierfür wurde untersucht, ob eine signifikante Korrelation zwischen L-Arginin, SDMA bzw. ADMA und verschiedenen klinischen Parametern demographischer Charakteristika oder dem Outcome besteht.

L-Arginin-, ADMA- und SDMA- Spiegel der Patienten im ANV wurden mit einigen demographischen Daten, Vorerkrankungen und Blutwerten korreliert. In Tabelle 4 sind diese Korrelationen dargestellt.

Es war kein signifikanter Zusammenhang von Serum-L-Arginin zu einem der in Tabelle 4 aufgeführten Parameter zu finden. Auch in dieser Studie bestätigte sich, dass ADMA schwach positiv mit dem Raucherstatus (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0.201) und schwach negativ mit den Serumalbuminwerten (Spearman-Korrelationskoeffizient: -0.239)

von Patienten im akuten Nierenversagen korrelierte. Es ist ebenfalls bekannt, dass ADMA bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern erhöht ist.

		L-Arginin t1	ADMA t1	SDMA t1
Demographie	Alter	-0.006	-0.043	0.057
	Geschlecht	-0.085	0.078	-0.019
	Raucher	0.155	0.201*	-0.014
Erkrankungen	Hypertonus	0.097	-0.020	-0.014
	CKD	0.042	-0.137	-0.065
	HI	-0.042	0.038	0.014
	DM	0.058	0.006	-0.079
Laborwerte	Creatinin	-0.060	0.071	0.588**
	eGFR	0.063	-0.054	-0.615**
	CRP	-0.097	-0.061	0.182*
	Albumin	0.014	-0.239**	-0.365**
	Gesamteiweiß	-0.006	-0.170	-0.244**
	LDH	-0.151	0.021	0.215*

Tabelle 4 Mit L-Arginin, SDMA und ADMA assoziierte Variablen bei Patienten mit Akutem Nierenversagen zum Zeitpunkt t1

Daten angegeben als Spearman Korrelationskoeffizienten

* p<0.05

** p<0.001

Mit SDMA waren mehrere Variablen signifikant assoziiert: Creatinin, CRP und LDH waren im ANV erhöht, während eGFR, Albumin und Gesamteiweiß erniedrigt waren (siehe Tabelle 4). Creatinin und eGFR zeigten dabei eine deutliche Korrelation zu SDMA: Creatinin korrelierte mit einem Spearman-Korrelationskoeffizient von 0.588 stark positiv mit SDMA, eGFR mit einem Spearman-Korrelationskoeffizient von -0.615 stark negativ mit SDMA. Somit scheint SDMA als endogener Marker der Nierenfunktion im ANV zu fungieren.

Eine mittelstarke negative Korrelation zu SDMA zeigte sich bei Albumin- (-0.365) und dem Gesamteiweiß-Konzentrationen (-0.244). Das CRP (0.182) und die LDH (0.215) korrelierten schwach positiv mit SDMA.

In Diagramm 1a ist die Korrelation von Serum-SDMA mit Creatinin zum Zeitpunkt t1, also im akuten Nierenversagen dargestellt.

Bei Patienten mit sich verbessernder Nierenfunktion wurde eine Zweitmessung der Methylarginine und weiterer Laborparameter durchgeführt, welches im Folgenden Abschnitt näher abgehandelt wird.

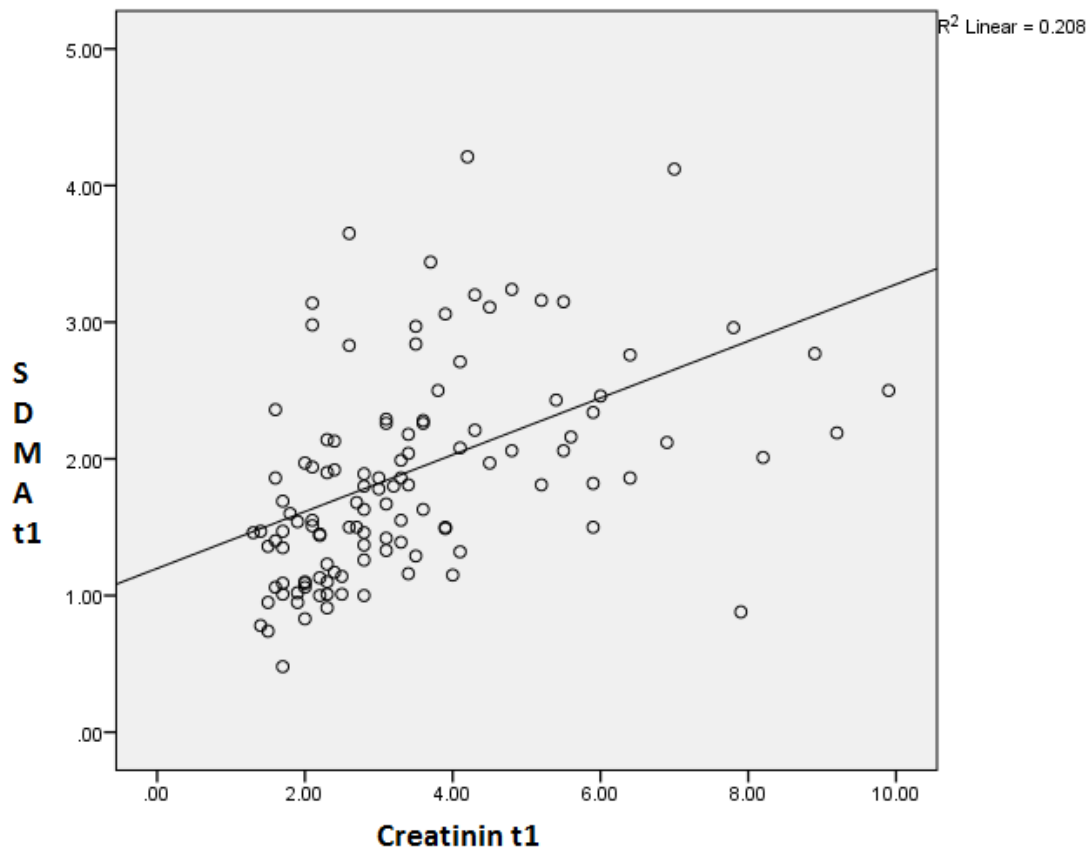


Diagramm 1a Korrelation von SDMA t1 und Creatinin t1 bei Patienten mit Akutem Nierenversagen

3.3 Veränderungen von ADMA und SDMA im ANV (Vergleich der Werte der ersten und zweiten Blutprobe)

Während des Krankenhausaufenthaltes eines Studienteilnehmers mit Akutem Nierenversagen wurden zum Routine-Follow-up regelmäßig die Serumcreatinin-Werte

erhoben. Sank der Creatinin-Wert dauerhaft mindestens um 0.3 mg/dl im Vergleich zum Maximalwert, wurde eine zweite Blutprobe untersucht, um die Werte der Dimethylarginine ADMA und SDMA und L-Arginin zu diesem Zeitpunkt zu re-evaluieren. In diese Untergruppe konnten 70 Personen mit doppelten Messungen (t_1 und t_2) eingeschlossen werden (Tabelle 6).

Neben einer persistierend schlechten Nierenfunktion gab es auch andere Gründe, diese Zweitmessung nicht durchzuführen. Diese Gründe sind detaillierter in Tabelle 5 aufgeführt. Auch gab es studientechnische Hindernisse, welche in der Diskussion ausführlicher dargestellt werden.

Grund der fehlenden Zweitmessung	N
keine ANV-Besserung/ zu geringe Creatinin-Besserung (<0.3mg/dl)	13
Dialyse	10
Pat. vorzeitig KH verlassen	7
Verlegung auf Intensivstation	3
Pat. verstorben	3
sonstiges/ organisatorische Gründe	9
Summe	45

Tabelle 5 Gründe der fehlenden Zweitmessung im Rahmen der Studiendurchführung

Bei der Zweitmessung sank der durchschnittliche Creatinin-Wert um mehr als die Hälfte, von 3.7 mg/dl (Zeitpunkt t_1) auf 1.7 mg/dl (Zeitpunkt t_2), ging jedoch nicht auf den Normwert (0 – 0.95 mg/dl) zurück.

Gemäß der Stadieneinteilung des Akuten Nierenversagens nach KDIGO2012 befand sich das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie im Durchschnitt zum Zeitpunkt t_1 im AKIN-Stadium 2 (AKIN-Stadien siehe näher erläutert in Punkt 1.1.1 Abb. 1).

Variablen	N	Durchschnitt	SD	Paired t-test of the mean	Wilcoxon Signed Ranks test
Creatinin t ₁	84	3.66	2.40		
Creatinin t ₂	84	1.71	0.83	p<0.01	p<0.01
eGFR t ₁	84	23.51	14.04		
eGFR t ₂	84	45.55	17.86	p<0.01	p<0.01
L-Arginin t ₁	70	90.90	76.66		
L-Arginin t ₂	70	88.70	49.54	p=0.833	p=0.872
ADMA t ₁	71	0.66	0.19		
ADMA t ₂	71	0.61	0.15	p<0.05	p<0.05
SDMA t ₁	71	1.97	1.07		
SDMA t ₂	71	1.31	0.78	p<0.01	p<0.01
L-Arginin / SDMA t ₁	70	53.95	44.78		
L-Arginin / SDMA t ₂	70	84.56	64.89	p<0.01	p<0.01
L-Arginin / ADMA t ₁	71	141.04	117.51		
L-Arginin / ADMA t ₂	71	151.18	89.55	p=0.534	p=0.205

Tabelle 6 Vergleich von L-Arginin, SDMA und ADMA von Patienten mit zwei Analysezeitpunkten bei Vorliegen eines Akuten Nierenversagens

Die GFR verdoppelte sich beinahe, von 23.5 ml/min zum Zeitpunkt t₁ auf 45.5 ml/min zum Zeitpunkt t₂.

Zum Zeitpunkt t₂ hatten die Patienten in der Erholungsphase vom ANV durchschnittlich eine Nierenfunktion, die in der CKD-Klassifikation einem Stadium G3 nach KDIGO entspricht.

L-Arginin-Werte blieben unverändert, während SDMA und ADMA-Spiegel signifikant fielen. ADMA nahm um ca. 10% (von 0.66 µmol/l auf 0.61 µmol/l) ab, wohingegen SDMA von 1.97 µmol/l auf 1.31 µmol/l um ein Drittel abfiel.

Betrachtet man die Serumwerte von L-Arginin, ADMA und SDMA zum Zeitpunkt t₂ (siehe Tabelle 7), so zeigen sich ausschließlich bei SDMA t₂ signifikante Korrelationen mit einigen Variablen. So korrelierte SDMA t₂ signifikant mit Creatinin t₂, dem Alter, der Hypertonieprävalenz, sowie mit der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) und der Mortalität.

		L-Arginin t2	ADMA t2	SDMA t2
Demographie	Alter	0,016	0,151	0.405**
	Geschlecht	-0,024	-0,092	-0,052
	Raucher	-0,154	-0,054	0,078
	Exitus letalis	-0,230	0,150	0.249*
Erkrankungen	Hypertonus	-0,047	0,054	0.262*
	CKD	-0,165	0,219	0.404**
	HI	0,044	0,134	0,165
	DM	0,162	0,007	0,010
Laborwerte	Creatinin t2	-0,119	0,178	0.435**
	CRP t2	-0,181	-0,112	0,122
	Albumin t2	0,279	0,116	-0,213
	Gesamteiweiß t2	0,119	-0,083	-0,125
	LDH t2	-0,159	0,202	0,055

Tabelle 7 Assoziation von Variablen mit L-Arginin t2, SDMA t2 und ADMA t2 bei Patienten mit Akutem Nierenversagen. Daten angegeben als Spearman Korrelationskoeffizienten.

* p<0.05

** p<0.001

Analog zum Zeitpunkt t_1 , zeigte sich demnach auch in der Zweitmessung eine hoch signifikante positive Korrelation von SDMA (t_2) und Creatinin (t_2) (Korrelationskoeffizient: 0.435) (siehe Tabelle 7). Das entsprechende Streudiagramm, das das Verhältnis zwischen Serum-SDMA und -Creatinin zum Zeitpunkt t_2 darstellt wird im Diagramm 1b gezeigt.

Außerdem korrelierte SDMA zum Zeitpunkt t_2 - aber nicht zum Zeitpunkt t_1 - stark positiv mit dem Alter (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0.405). Mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) ergab sich eine starke positive Korrelation von SDMA t_2 (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0.404). Es zeigte sich eine mittelstarke positive Korrelation von SDMA t_2 und der Hypertonieprävalenz (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0.262). Des Weiteren korrelierte SDMA t_2 mittelstark positiv mit der Mortalität (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0.249). Je höher SDMA t_2 , desto größer war folglich die Wahrscheinlichkeit zu versterben.

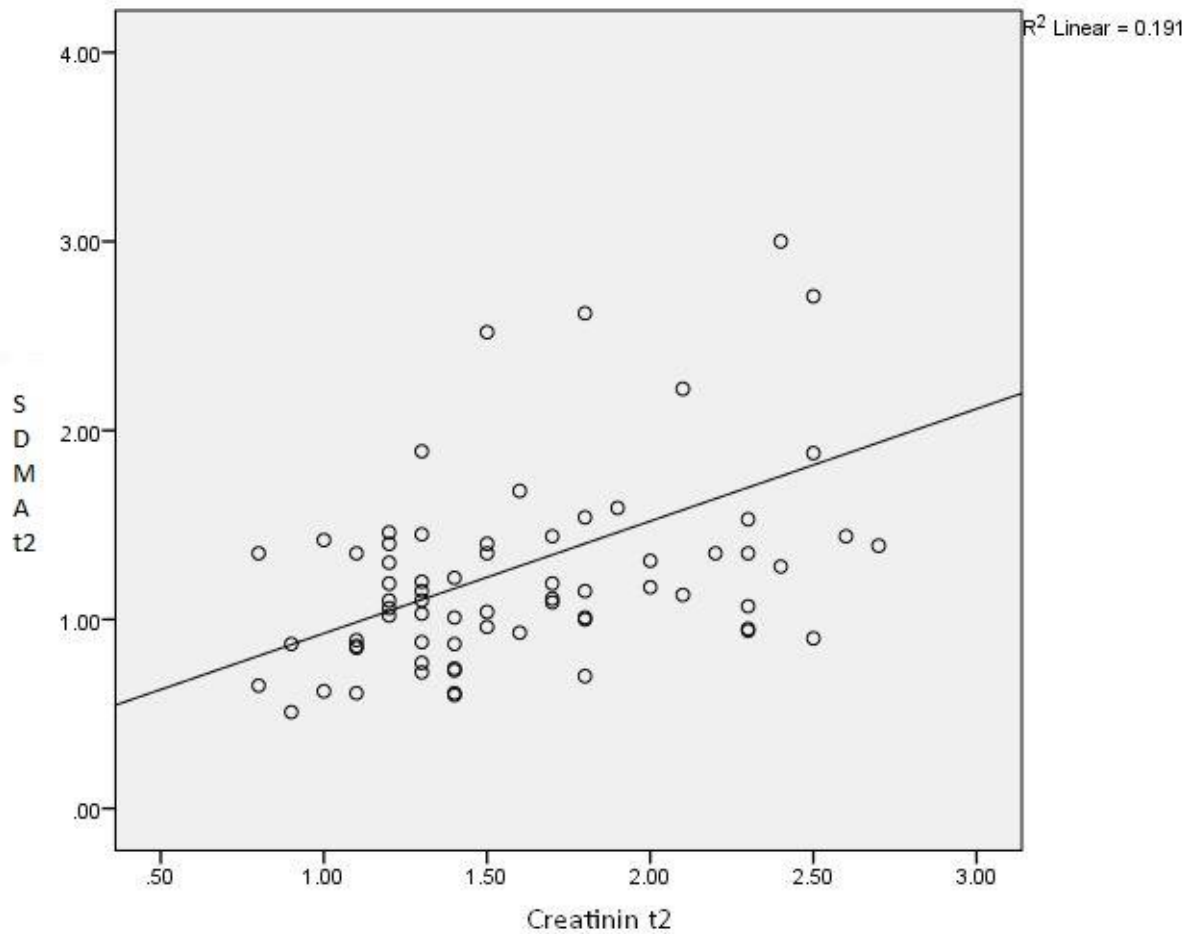


Diagramm 1b Graphische Darstellung der Korrelation von SDMA t₂ und Creatinin t₂ bei Patienten mit Akutem Nierenversagen

Zum Zeitpunkt t₁ (SDMA t₁) konnte keine Korrelation mit der Mortalität nachgewiesen werden. Auch zu weiteren Variablen (siehe Tabelle 4) zeigte SDMA t₁ keine Korrelationen. SDMA t₂ zeigte im Vergleich zu SDMA t₁ eine erwartete Korrelation, die sich bezüglich Alter, Hypertonus, Chronischer Niereninsuffizienz, Creatinin t₂ und Mortalität signifikant erheben lässt.

3.4 Assoziation des Patientenüberlebens mit demographischen Faktoren und Laborveränderungen

Nachdem in den vorhergehenden Abschnitten durch Analysen in der gesamten Studienkohorte dargestellt wurde, dass SDMA ein endogener Marker der renalen Funktion im ANV ist, soll im Folgenden die potentielle prognostische Relevanz, die sich in der Korrelationsanalyse gezeigt hat, eingehender untersucht werden. Hierfür wurden entsprechend der Daten des „Follow-up“ die Studienteilnehmer in die Untergruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden eingeteilt und Unterschiede zwischen den beiden Gruppen analysiert.

Follow-up Informationen konnten von 118 Patienten erhoben werden. Von diesen Patienten verstarben insgesamt 20 innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die verstorbenen Patienten waren im Durchschnitt 76.8 Jahre alt und damit signifikant älter als die übrigen Patienten (63.7 Jahre). Ferner unterschieden sich die zwei Untergruppen signifikant in der Prävalenz von arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz (CKD). Patienten, die das ANV überlebten waren zu 73,4% (72) an Hypertonus und zu 50,0% (49) an chronischer Niereninsuffizienz (CKD) erkrankt, wohingegen die Nicht-Überlebenden im Vorfeld zu 95,0 % (19) Hypertoniker waren und zu 75,0 % (15) an einer CKD litten. Die Hälfte der Verstorbenen war an Diabetes mellitus erkrankt, im Vergleich dazu waren von den Überlebenden 21,4 % weniger Diabetiker (28,6%).

Die Hospitalisationsdauer (LOS – length of hospital stay) betrug bei den Überlebenden 10.7 ± 7.1 Tage, bei den Nicht-Überlebenden 17.5 ± 14.4 Tage. SDMA war zum Zeitpunkt t_2 mit $1.84 \mu\text{mol/l}$ bei den Nicht-Überlebenden um 34,2 % höher, als bei den Überlebenden ($1.21 \mu\text{mol/l}$) und damit im Vergleich signifikant erhöht. L-Arginin war bei Patienten, die an dem ANV verstarben ($66.7 \mu\text{mol/l}$) um 27,8 % niedriger, als bei Patienten, die das ANV überlebten ($92.4 \mu\text{mol/l}$).

Alle anderen Parameter differierten nicht signifikant bei beiden Untergruppen, wie in Tabelle 8 a dargestellt.

	total n	Überlebende		Nicht-Überlebende		p-Wert
	(Überlebende/Nicht-Überlebende)	Mittelwert oder n	SD oder %	Mittelwert oder n	SD oder %	
Alter [Jahre]	98/20	63.7	+/- 18.3	76.8	+/- 9.5	0.001
Männer, n (%)	98/20	60	61%	15	75%	0.243
BMI [kg]	98/20	28.16	+/- 8.06	25.71	+/- 4.35	0.054
Raucher, n (%)	98/20	42	43%	8	40%	0.841
Diabetes, n	98/20	28	29%	10	50%	0.062
Hypertonus, n (%)	98/20	72	73%	19	95%	<0.05
CKD, n (%)	98/20	49	50%	15	75%	<0.05
Herzinsuffizienz, n (%)	98/20	25	26%	6	30%	0.678
Crea1	98/20	3.80	+/- 2.50	3.15	+/- 1.28	0.646
eGFR (MDRD)1	98/20	22.8	+/- 14.1	23.4	+/- 11.7	0.760
L-Arginin1	96/18	95.6	+/- 88.7	79.9	+/- 28.0	0.798
ADMA1	98/20	0.65	+/- 0.17	0.68	+/- 0.27	0.774
SDMA1	98/20	1.87	+/- 0.90	2.41	+/- 1.63	0.091
L-Arginin / SDMA 1	96/18	57.8	+/- 45.7	44.3	+/- 23.6	0.446
ADMA / SDMA 1	98/19	0.40	+/- 0.18	0.35	+/- 0.14	0.213
L-Arginin / ADMA 1	96/18	147	+/- 117	122	+/- 49	0.698
Harnsäure	90/18	9.26	+/- 5.41	10.14	+/- 3.02	0.102
Harnstoff	98/20	118	+/- 63	138	+/- 67	0.210
TSH	57/18	2.01	+/- 2.47	1.49	+/- 1.35	0.259
CRP	97/20	4.82	+/- 6.50	3.28	+/- 6.50	0.075
Albumin	96/20	3.58	+/- 0.65	3.30	+/- 0.62	0.077
Leukozyten	98/20	9.01	+/- 4.35	9.16	+/- 4.59	0.846
Thrombozyten	98/20	241	+/- 143	231	+/- 125	0.991
Hämoglobin	98/20	11.3	+/- 2.2	10.7	+/- 1.5	0.305
Hämatokrit	98/20	33.5	+/- 6.0	32.5	+/- 4.9	0.422
LDH	96/20	247	+/- 102	268	+/- 76	0.117
Crea2	73/11	1.72	+/- 0.87	1.67	+/- 0.52	0.735
eGFR (MDRD)2	73/11	45.8	+/- 18.2	44.0	+/- 16.1	0.900
L-Arginin2	60/10	92.4	+/- 50.3	66.7	+/- 40.4	0.056
ADMA2	60/11	0.60	+/- 0.14	0.67	+/- 0.22	0.209
SDMA2	60/11	1.21	+/- 0.53	1.84	+/- 1.51	<0.05
L-Arginin / SDMA 2	60/10	90.6	+/- 67.1	48.5	+/- 32.9	<0.05
ADMA / SDMA 2	60/12	0.56	+/- 0.22	0.50	+/- 0.25	0.406
L-Arginin / ADMA 2	61/11	156	+/- 91	108	+/- 84	0.067
LOS	98/20	10.7	+/- 7.1	17	+/- 14.4	0.065

Tabelle 8a Vergleich der Vorerkrankungen, demographischer Erhebungen und Laborparameter von „Überlebenden“ und „Nicht-Überlebenden“ Patienten mit Akutem Nierenversagen. Daten dargestellt als Durchschnitt (\pm SD) oder als Anzahl der Patienten in zwei Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden per Student's t-test, Pearson χ^2 oder Mann-Whitney U test ausgewertet

3.5 Assoziation von L-Arginin, SDMA und ADMA mit der Mortalität

Der Vergleich von Überlebenden und Nicht-Überlebenden hat gezeigt, dass signifikante Unterschiede, sowohl bezüglich einiger demografischer Parameter, als auch bezüglich einiger Laborwerte einschließlich der Methylarginine bestehen. Damit bestehen Hinweise auf eine spezifische Assoziation der Dimethylarginine ADMA und SDMA sowie L-Arginin mit der Mortalität, die als nächstes näher analysiert werden sollen. Hierfür wurde für alle mit einer potentiell erhöhten Mortalität assoziierten Parameter eine univariate Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die Ergebnisse dieser univariaten Cox-Regressionsanalysen sind in Tabelle 8b dargestellt.

Variable	HR	95% CI	p-Wert
Alter	1.05	1.02 1.09	<0.01
BMI	1.08	1.01 1.15	<0.05
Raucher	0.93	0.38 2.27	0.87
Hypertonus	6.08	0.81 45.43	0.08
Diabetes mellitus	2.30	0.96 5.53	0.06
Herzinsuffizienz	1.23	0.47 3.19	0.68
CKD	2.68	0.97 7.36	0.06
Harnstoff	1.00	1.00 1.01	0.18
Harnsäure	1.02	0.96 1.09	0.54
CRP	0.95	0.86 1.05	0.33
Albumin	0.56	0.30 1.04	0.07
Hämoglobin	0.88	0.71 1.09	0.24
Hämatokrit	0.97	0.90 1.05	0.45
Lactatdehydrogenase	1.00	1.00 1.00	0.43
LArginin t1	1.00	0.99 1.01	0.49
ADMA t1	1.97	0.23 16.83	0.53
SDMA t1	1.33	1.02 1.73	<0.05
Crea t1	0.87	0.68 1.12	0.28
Crea t2	0.93	0.42 2.05	0.85
L-Arginin t2	0.98	0.96 1.00	0.12
ADMA t2	10.46	0.41 265.97	0.16
SDMA t2	1.71	1.14 2.56	<0.05
L-Arginin / SDMA t2	0.98	0.95 1.00	<0.05
LOS	1.059	1.021 1.099	<0.01

Tabelle 8b Univariate Cox-Regressionsanalyse von Parametern, die mit der Patienten Mortalität assoziiert sind bei Patienten mit Akutem Nierenversagen

Hier war SDMA (t_1) mit einer Hazard Ratio (HR) von 1.33 und - in der Untergruppe der Patienten mit einem Abfall des Creatinins - SDMA (t_2) mit einer HR von 1.71 und L-Arginin/SDMA Ratio (t_2) mit einer HR von 0.98, aber weder ADMA noch L-Arginin (t_1 und t_2) signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Das Alter (HR 1.05) und die Länge der Hospitalisationsdauer (LOS – Length of hospital stay) (HR 1.059) waren signifikant mit der Mortalität (p-Wert <0.01) assoziiert. Auch der BMI (HR 1.08) korrelierten signifikant mit der Mortalität (p-Wert <0.05). Außerdem korrelierten Begleiterkrankungen, wie Hypertonus, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz (CKD) mit der Mortalität. Verminderte Albuminwerte zeigten mit einer HR von 0.56 eine tendenziell signifikante Assoziation mit einer gesteigerter Mortalität (p-Wert 0.07).

Für SDMA (t_1), SDMA (t_2) und L-Arginin / SDMA (t_2) Ratio, welche in vorhergehenden Analysen (Tabelle 6) signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren, wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, um ihre Unabhängigkeit von anderen Effekten, die die Mortalität betreffen zu untersuchen. In die Regressions-Modelle wurden jene Variablen aufgenommen, die in der einfachen univariaten Regressions-Analyse statistisch signifikant waren. Nach der Adjustierung für BMI, Alter und Hospitalisationsdauer (length of hospitalisation stay = LOS) blieben SDMA (t_1) mit einer HR von 1.4, SDMA (t_2) mit einer HR von 1.679, aber nicht die L-Arginin/SDMA Ratio (t_1) signifikant mit einem erhöhten Mortalität assoziiert (Tabelle 8c).

Variable	HR	95% CI	p-Wert
SDMA t1	1.401	1.035 1.896	0.029
SDMA t2	1.679	1.002 2.814	0.049
L-Arginin / SDMA t2	0.974	.949 1.000	0.050

Tabelle 8c Multivariable Cox-Regressionsanalyse der Mortalität bei Patienten mit Akutem Nierenversagen, angepasst an Alter, BMI und Hospitalisation, die signifikant in der univariaten Cox-Regressionsanalyse waren

Es zeigt sich in Bezug auf Mortalität eine erhöhte Hazard Ratio für SDMA, sowohl zum Zeitpunkt 1 (t_1), als auch zum Zeitpunkt 2 (t_2). Somit könnte SDMA ein prognostischer Marker bei Patienten im akuten Nierenversagen sein. Um diesen Zusammenhang weiter zu spezifizieren sollte nun ermittelt werden, ob ein prognostischer Grenzwert für SDMA existiert, der zwischen „Überlebenden“ und „Nicht-Überlebenden“ Patienten diskriminiert.

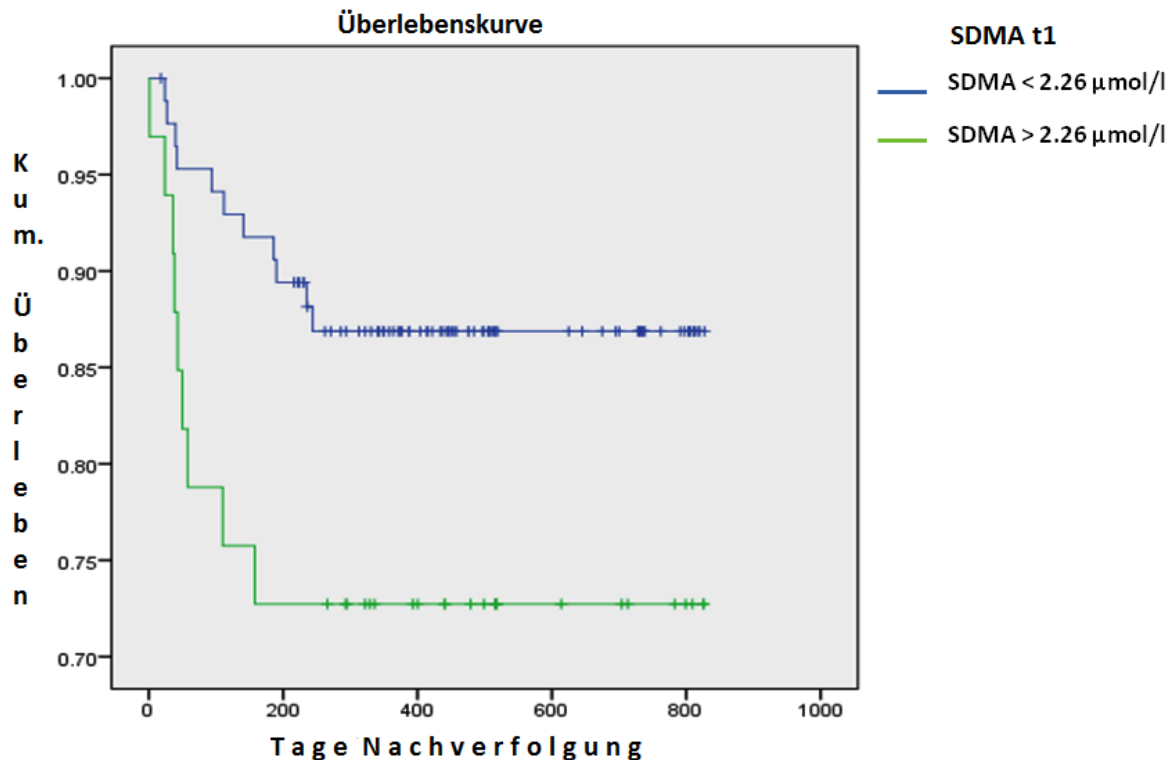


Diagramm 2 Kaplan-Meier Kurve: Assoziation von SDMA zum Zeitpunkt t_1 mit der Mortalität bei Patienten im Akutem Nierenversagen. Durch einen „SDMA-cut-off Wert“ (SDMA t_1 2.26µmol/l) wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt.

Diagramm 2 zeigt Kaplan-Meier Kurven für zwei Gruppen von Patienten, die nach ihrem SDMA-Wert (t_1) in Untergruppen gegliedert wurden (cut-off Wert 2.26 µmol/l). Bei 86 Patienten (72%) lag SDMA t_1 unterhalb dieses cut-off Wertes. Von diesen 86 Patienten verstarben 11 Personen (13%) im Beobachtungszeitraum. Von 34 Patienten (28%) der Patientenpopulation mit SDMA-Werten (t_1) oberhalb des cut-off Wertes 2.26 µmol/l verstarben 26,5 % (9 Personen) im Beobachtungszeitraum.

Das kumulative Überleben von Patienten mit einem Serum-SDMA-Spiegel (t_1) über 2.26 µmol/l war im Vergleich zu Patienten mit einem Serumspiegel unter diesem SDMA cut-off-Wert signifikant vermindert.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Regulation von SDMA und ADMA, aber nicht von L-Arginin konnte nachgewiesen werden. Serum-SDMA und – im geringeren Maße – Serum-ADMA sind im ANV signifikant erhöht. Serum-SDMA, aber nicht Serum-ADMA korrelieren signifikant mit dem Serum-Creatinin-Spiegeln.

Bei SDMA könnte eine klinische Relevanz bestehen, da in der vorliegenden Studie eine unabhängige Assoziation mit der Mortalität im follow-up eines ANV gezeigt wurde. Des Weiteren war SDMA mit prognostisch relevanten Laborparametern, wie Albumin und CRP assoziiert.

4. Diskussion

4.1 SDMA und ADMA

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA- und SDMA-Konzentrationen und erhöhtem Serum-Creatinin bei Patienten im akuten Nierenversagen (ANV) (Zeitpunkt t_1) in der Medizinischen Klinik I und II sowie in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg, dargestellt werden. Ferner war, auch nach Verbesserung der Nierenfunktion (Zeitpunkt t_2), SDMA mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

ADMA, struktureller Isomer von SDMA, wurde bereits als prognostischer Marker verschiedener Erkrankungen in der Vergangenheit vielfach untersucht. So wurde gezeigt, dass ADMA mit dem Ausmaß und der Schwere einer koronaren Atherosklerose korreliert (Lu2003), sowie einen aussagekräftigen und unabhängigen Marker kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität bei mit chronischer Niereninsuffizienz erkrankten Patienten darstellt (Zoccali2006, Valkonen2004). In der vorliegenden Studie konnte eine Korrelation von ADMA mit der Mortalität nicht bestätigt werden.

Szpak et al. bewiesen 2013, dass ein endothelialer Schaden über erhöhte ADMA-Serumkonzentrationen durch Zigarettenkonsum verstärkt wird. So ist bereits bekannt, dass ADMA bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern erhöht ist (Szpak2013). Auch in unserer Studie bestätigte sich, dass ADMA schwach positiv mit dem Raucherstatus korreliert. Es besteht folglich eine zunehmende Evidenz, wie bereits von Boeger et al. 2006 angenommen (Boeger2006), dass erhöhte ADMA-Spiegel beim Fortschreiten von Gefäßerkrankungen und auch die prognostische und potentiell pathogene Rolle von ADMA in verschiedenen Erkrankungen eine große Bedeutung spielen.

Im Vergleich zu ADMA, blieb die klinische Bedeutung von SDMA lange Zeit relativ unklar. Dies war auch der Tatsache geschuldet, dass die ersten Studien, die sich mit ADMA/SDMA, vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter oder dialysepflichtiger Nierenfunktion, beschäftigten, keine klinische Relevanz für erhöhte SDMA-Werte darstellen konnten (Zoccali2001, Kielstein2009). Im Verlauf konnte gezeigt werden, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen SDMA und der renalen Funktion bei Patienten mit eingeschränkter

(jedoch nicht terminaler) renaler Funktion besteht und eine mögliche Funktion als Indikator der Nierenfunktion wurde diskutiert (Kielstein2006, Schwedhelm2011). Bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit korrelierte Creatinin signifikant mit SDMA, außerdem zeigte die eGFR eine stark negative Korrelation zu SDMA. Folglich bekräftigt unsere Studie die Vermutung, dass SDMA als ein endogener Marker der Nierenfunktion im Akuten Nierenversagen fungieren könnte.

Weiterhin wurde nachgewiesen, dass SDMA einen prognostischen Wert bei Patienten mit Schlaganfall oder kardiovaskulären Erkrankungen besitzt, insbesondere in Verbindung mit einer chronisch eingeschränkten Nierenfunktion (Bode-Boeger2006, Lueneburg2012). Eine potentielle pathophysiologische und prognostische Rolle von SDMA bestätigte sich auch im Kollektiv unserer Studien-Patienten im Rahmen des Akuten Nierenversagens: SDMA zeigte eine unabhängige Assoziation mit der Mortalität. Des Weiteren war SDMA t_1 mit prognostisch relevanten Laborparametern, wie Albumin und CRP assoziiert. Diese Ergebnisse deuten auf eine potentielle pathogene Rolle von SDMA im akuten Nierenversagen hin und könnten vor allem im klinischen Alltag durch dessen prognostischen Wert an klinischer Bedeutung gewinnen.

4.2 Bedeutung von SDMA und ADMA als relevanter Biomarker der Nierenfunktion

In der vorliegenden Studie korrelierte SDMA, jedoch nicht ADMA, im untersuchten Patientenkollektiv, die ein akutes Nierenversagens im AKIN-Stadium 1 bis 3 aufwiesen, signifikant mit Creatinin und eGFR. Diese Ergebnisse bestärken wie bereits beschrieben die potentielle Rolle von SDMA als einen funktionsbeschreibenden Biomarker der Niere, auf welchen bereits Studien zur chronischen Nierenerkrankungen (Fleck2003, Kielstein2006, Schwedhelm2011) oder anderen Erkrankungen, wie z. B. Schlaganfall (Schulze2010) hindeuteten.

Fleck et al. zeigten bei chronisch niereninsuffizienten Patienten, dass ADMA geringfügig und SDMA hoch signifikant erhöht waren. Genau wie in der vorliegenden Arbeit korrelierte auch nur SDMA signifikant mit den Serum-Creatinin-Konzentrationen (Fleck2003).

Es stellt sich die Frage, ob SDMA, neben der eGFR und Creatinin nur ein weiteres neues Surrogat der Nierenfunktion ist oder eine eigene pathophysiologische Bedeutung besitzt und in Zukunft im klinischen Alltag von Nutzen sein könnte. Hinweise hierfür sind, dass in der vorliegenden Arbeit SDMA stark positiv mit den Creatinin-Werten von Patienten im akuten Nierenversagen korrelierte und insbesondere SDMA bei den Patienten, die das ANV nicht überlebten, signifikant höher war als bei Überlebenden und damit eine Korrelation zu der Mortalität zeigte. Es ist bekannt, dass die Nierenfunktion kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Patientenpopulationen vorhersagt (Sarnak2003). Go et al. zeigten, dass eine verminderte eGFR mit der Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen und der Hospitalisationsdauer korreliert (Go2004).

Es besteht eine wachsende Evidenz und auch wir konnten reproduzieren, dass SDMA gut mit verschiedenen Nierenfunktionsparametern korreliert. SDMA-Konzentrationen stiegen parallel mit Creatinin-Werten an und waren in einigen Studien sogar dem Creatinin als Marker der GFR überlegen sowie zeigten beim Detektieren von Nierenfunktionseinschränkungen eine höhere Sensitivität als Creatinin selbst (Kielstein2008b, Kielstein2011).

So könnte SDMA im klinischen Alltag von Nutzen sein indem es eine sehr exakte Darstellung der Nierenfunktion ermöglicht und auch zur Risikostratifizierung der Patienten beiträgt. Allerdings werden weitere Studien klären müssen ob SDMA dem Creatinin in der Sensitivität überlegen ist. Hierfür müsste wie bei verschiedenen Studien von Kielstein et al. z.B. SDMA und Creatinin zusätzlich in einer großen multizentrischen Studie zu einem zu definierendem Goldstandard verglichen werden.

4.3 SDMA als prognostischer Marker im ANV

In der vorliegenden Studie wurde SDMA als ein Marker der Mortalität bei Patienten im akuten Nierenversagen untersucht. Es zeigte sich auch nach Anpassungen der Cox-Regressionsanalyse an verschiedene Störgrößen (Alter, BMI, Hypertonus, Hospitalisationsdauer) ein deutlicher Zusammenhang zwischen SDMA und der Mortalität bzw. der Überlebenschancen in der follow-up Periode.

Von Gore et al. wurde in einer großen Studie (n > 3500) erstmals gezeigt, dass SDMA bei einer multiethnischen Allgemeinbevölkerung als ein unabhängiger Prädiktor sowohl der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität angesehen werden kann (Gore2013). Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist SDMA als ein Marker der Mortalität bekannt (Meinitzer2011, Bode-Böger2006). Meinitzer et al. zeigte bei nierengesunden Patienten, die sich wegen Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom einer Koronarangiographie unterzogen, dass erhöhte SDMA-Serumkonzentrationen signifikant mit der Mortalität korrelieren und damit einen unabhängigen Prädiktor der Gesamtmortalität darstellen können (Meinitzer2011). Auch Lüneburg et al. zeigten den Zusammenhang von erhöhtem SDMA mit einem gesteigerten Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses sowie einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall.

Im Vergleich zu diesen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit SDMA bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen unterschiedlichster Ursachen, sowohl von einer normalen, als auch von einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion ausgehend, als ein prognostischer Marker untersucht. So lässt sich vermuten, dass SDMA nicht nur als ein gänzlich unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität in der Normalbevölkerung oder bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden kann, sondern auch speziell bei Patienten mit einer akut oder chronisch eingeschränkten Nierenfunktion.

Ähnliches zeigten 2012 Lueneburg et al.: Die Assoziation von SDMA mit der Mortalität wurde stark in Zusammenhang mit der Nierenfunktion gebracht, da SDMA eine signifikante Korrelation mit der Nierenfunktion zeigte, welche wiederum mit der Mortalität korrelierte (Lueneburg2012).

Zusammenfassend stützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass SDMA bei Patienten im ANV analog zu Patienten mit CKD sowohl als prognostischer Marker, als auch als Marker der Nierenfunktion einsetzbar ist.

4.4 SDMA und der „Remote-organ effect“

Die nächsten Abschnitte widmen sich der Thematik, ob die prognostische Eigenschaft erhöhter SDMA-Werte auf eine pathomechanistische Rolle zurückgeführt werden kann.

4.4.1 SDMA und ADMA und deren pathogene Wirkung auf verschiedene Organsysteme

Wie schon in der Einleitung (1.1.8 „Remote organ effect“ des ANV) erwähnt kommt es durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch zur Beeinträchtigung nicht-renaler Organe, was wiederum Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose nimmt (Grams2012). Da in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnte, dass SDMA mit der Nierenfunktion korreliert und sich auch eine Assoziation mit der Mortalität zeigte, könnte SDMA als ein Parameter herangezogen werden, der sowohl eine Einschränkung der Nierenfunktion beschreibt, als auch prognostische Abschätzung bzgl. Auswirkungen des Nierenversagens auf andere Organe erlaubt.

Verschiedene Studien zeigten, dass ein akutes Nierenversagen oft Ausgangspunkt für Fehlregulationen bzw. Funktionsstörungen an Lunge, Herz, Leber und Gehirn darstellt (Awad2007, Golab2009, Kelly2006, Liu2007).

Die vorliegende Arbeit untersucht über Bestimmung der SDMA/ADMA-Werte den Einfluss des ANV auf das Gefäßsystem. Durch Veränderung des NO-Metabolismus, vermehrte Zytokinausschüttung sowie vermehrte freie Radikale (ROS) im ANV kommt es zur endothelialen Dysfunktion (siehe 1.2 Bedeutung des NO-Stoffwechsels im Akuten Nierenversagen). Bei dieser kommt es durch einen NO-Mangel zur vermehrten Vasokonstriktion und gleichzeitig zu einem entzündlichen und thrombotischen Geschehen (Feletou2006).

Man kann also die Schlussfolgerung ziehen, dass erhöhte systemische SDMA/ADMA-Werte im akuten Nierenversagen über genannte Mechanismen mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sein könnten.

Die Rolle von SDMA/ ADMA und L-Arginin im NO-Stoffwechsel werden im nächsten Abschnitt (in 4.4.2) näher erläutert.

4.4.2 SDMA, ADMA und L-Arginin als pathogener Faktor - Einfluss auf den NO-Stoffwechsel

In der Einleitung wurde bereits die Bedeutung des NO-Stoffwechsels im Akuten Nierenversagen aufgezeigt (1.2).

ADMA und L-Arginin mit ihren Transportmechanismen regulieren nach Teerlink et al. die endotheliale Dysfunktion. Die endotheliale Dysfunktion wiederum wurde als der Ausgangspunkt der Entstehung von Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz beim Menschen identifiziert (Teerlink2009). Ebenso wird angenommen, dass eine Akkumulation von ADMA und SDMA über die Inhibition der NO-Synthese zu einer endothelialen Dysfunktion und schließlich zu Hypertension und Atherosklerose führen können, welche beide klassische Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz sind (Schepers2011, Fleck2003). So kann auch in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden, dass bei den Patienten im akuten Nierenversagen ADMA, SDMA und L-Arginin über den NO-Stoffwechsel zur einer endothelialen Dysfunktion geführt haben und so zu einem schlechten Outcome mit einer erhöhten Mortalität und längeren Krankenhausverweildauer beigetragen haben.

Im Folgenden wird dieser Zusammenhang näher erläutert sowie potentielle therapeutische Ansätze diskutiert. In der vorliegenden Studie war L-Arginin bei Patienten, die an oder mit einem ANV verstarben ($66.7 \mu\text{mol/l}$) um ca. 30% niedriger, als bei Patienten, die das ANV überlebten ($92.4 \mu\text{mol/l}$). L-Arginin-Mangel ist aufgrund einer verminderten NO-Verfügbarkeit mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert und pathomechanistisch relevant beim akuten Nierenversagen (Schramm2002, Cherla2004). Weiterhin unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit interessanterweise SDMA (t2) sowie die L-Arginin/SDMA Ratio (t2), aber nicht ADMA (t2) oder die L-Arginin /ADMA Ratio (t2) signifikant von Überlebenden und Nicht-Überlebenden. Dies könnte zeigen, dass erhöhte SDMA-Serumspiegel bei schwerem akutem Nierenversagen, vergesellschaftet mit verminderten L-Arginin-Werten zu einer erhöhten Mortalität beitragen könnten. Daten weisen bereits daraufhin, dass ein erniedrigter L-Arginin-Spiegel im akuten Nierenversagen prognostisch ungünstig sein könnte (Cherla2004). L-Arginin war in der vorliegenden Studie zwar nicht signifikant erniedrigt, dafür aber war - wie bereits erwähnt - die L-Arginin/ SDMA Ratio (t2) signifikant erniedrigt, was eine geringere L-Arginin Verfügbarkeit bedingen könnte. Dies könnte nicht nur einen prognostischen Marker, sondern auch einen pathophysiologischen Mechanismus darstellen.

Somit könnte SDMA nicht nur Marker einer verminderten Nierenfunktion darstellen, sondern auch eine geringere Verfügbarkeit von L-Arginin bedingen und zu einer endothelialen Dysfunktion im akuten Nierenversagen beitragen.

In Anlehnung daran konnte in einem in-vitro Modell an Endothelzellen gezeigt werden, dass extrazellulär hinzugefügtes SDMA die Bildung von NO vermutlich durch Blockade des transzellulären Transportes von L-Arginin über den kationischen Aminosäure Transporter (CAT) vermindert. Es wird ebenfalls die Vermutung aufgestellt, dass dieser inhibitorische Effekt von SDMA auf das klinische Umfeld übertragbar sein könnte (Bode-Böger2006). In diesem Kontext ist es interessant zu erwähnen, dass die Ratio von L-Arginin zu SDMA in der Gruppe der Nicht-Überlebenden signifikant vermindert war und, dass die Ratio negativ mit der Mortalität assoziiert war. Da SDMA und ADMA kompetitive Inhibitoren sind, könnte angenommen werden, dass die Ratio von L-Arginin zu SDMA- oder ADMA-Konzentrationen ein wichtiger Indikator für das inhibitorische Potential von Dimethylargininen bei der NO-Bildung sein könnte (Bode-Boeger2006, Bode-Boeger2007, Paroni2012, Betz2013).

SDMA kann die zelluläre Aufnahme von L-Arginin kompetitiv hemmen, was zu einem Abfall von L-Arginin führt. Dies könnte zu einer verminderten L-Arginin-Verfügbarkeit für die eNOS beitragen und zu einer endothelialen Dysfunktion führen. Folglich könnte dies ein Erklärungsansatz des positiven Effektes einer L-Arginin-Supplementation während eines akuten Nierenversagens darstellen. Schlussfolgernd könnte so eine L-Arginin-Supplementation ein sinnvoller und vielversprechender Ansatz der Therapie eines ANVs sein und befindet sich bereits in den Erprobungsphase der klinischen und experimentellen Forschung (Schramm2002, Schneider2003, Betz2013).

4.4.3 ADMA und SDMA und Inflammation (CRP)

SDMA korrelierte positiv mit CRP und negativ mit Serumalbuminwerten, beides Indikatoren für den Entzündungsstatus der Patienten. Ähnliches wurde auch in anderen Studien gezeigt, in denen SDMA bei Patienten mit Schlaganfall (Schulze2010, Lueneburg2012) oder CKD (Schepers2011) signifikant mit CRP und/ oder Albumin korrelierte.

Studien legen nahe, dass ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen SDMA und der Inflammationsreaktion besteht: SDMA induziert die Produktion von ROS (reactiv oxidative species) in Monozyten über einen Anstieg der Calciumaufnahme (Schepers2009).

Ferner zeigten mit SDMA inkubierte Monozyten in der Zellkultur eine induzierte Expression des proinflammatorischen IL-6 und TNF-beta. Weiterhin korrelierte SDMA mit IL-6 und TNF-beta bei Patienten mit CKD (Schepers2011).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass erhöhte CRP- und Albumin-Werte bei Patienten mit akutem Nierenversagen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (Xie2011) könnte man spekulieren, dass der prädiktive Wert von SDMA zumindest teilweise unabhängig vom NO-Metabolismus mit seiner pro-inflammatorischen Wirkung erklärt werden kann.

4.4.4 SDMA und Ernährungsstatus (Albumin, BMI)

Wie bereits erwähnt korrelierte SDMA negativ mit Albumin-Konzentrationen. Außerdem war ein verminderter BMI in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Sowohl erniedrigte Albumin-Werte, als auch ein verminderter BMI deuten auf eine Malnutrition hin. Vermindertes Prä-Albumin, als ein Marker der Malnutrition, ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit akutem Nierenversagen (Xie2011). Bei der Offspring Kohorte der Framingham Studie konnte eine negative Korrelation zwischen BMI und SDMA nachgewiesen werden (Schwedhelm2011b).

Auch wenn der exakte molekulare Mechanismus unklar bleibt, könnte es eine mögliche Verbindung zwischen SDMA/ ADMA und dem Ernährungszustand geben, die die Mortalität von Patienten im ANV beeinflusst. Bestärkt wird diese Vermutung zusätzlich durch Cupisti et al., die bereits eine Assoziation zwischen SDMA und ADMA und dem Ernährungszustand sowie inflammatorischen Prozessen vermuteten. Außerdem wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Assoziation von SDMA/ ADMA zu Albumin-Konzentrationen sowie dem BMI gezeigt (Cupisti2009).

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass SDMA sowohl über NO-abhängige (reduzierte NO-Verfügbarkeit), als auch über NO-unabhängige Mechanismen (Entzündungs-/Ernährungsstatus) eine pathogene Rolle im akuten Nierenversagen spielen könnte. Weitere Studien werden diese hier vermuteten Zusammenhänge bestätigen müssen.

4.5 Limitationen der Studie

4.5.1 Ursachen des hohen Dropouts bei Zweitmessung

Wie bereits in Punkt 3.3 (*Tabelle 6*) geschildert konnten bei 45 Patienten keine Zweitmessungen durchgeführt werden. So muss bei einer ohnehin schon recht kleinen Studienpopulation von 120 Patienten beinahe ein Dropout von einem Drittel der Patienten bei Zweitmessung beklagt werden. Eine persistierende schlechte Nierenfunktion, das Durchführen einer Dialyse (ebenfalls Ausschlusskriterium der Studie) sowie studientechnische Hindernisse (z.B. vorzeitige Entlassung aus dem Krankenhaus, Verlegung, Weigerung des Patienten) können als Gründe dafür aufgeführt werden.

4.5.2 Diagnose des „Akuten Nierenversagens“

Die Diagnose eines akuten Nierenversagens wurde in der Regel von zwei Ärzten im Krankenhaus, zumindest von einem nephrologischen Assistenzarzt, gestellt. Da in vielen Fällen keine renalen Vorwerte eruiert werden konnten, war dennoch durch die Zweitmessung nach Verbesserung oder Normalisierung der Nierenwerte bei allen Patienten ein akutes Nierenversagen retrospektiv diagnostizierbar. Eine milde vorbestehende Nierenschädigung (wie CKD I oder CKD II) könnte dennoch übergangen worden sein, da die Krankengeschichte der Patienten nicht immer vollständig eruiert war.

Außerdem war es im normal-stationären setting aufgrund oftmals nicht vorhandener Vorwerte und der nicht kontinuierlichen Durchführung exakter 24h Profile der Sammelurine nicht möglich die Patienten gemäß den AKIN- oder RIFLE-Kriterien einzuordnen, wie dies auf den Intensivstationen oder Überwachungsstationen der Fall ist.

Da ADMA und SDMA durch eine Dialyse teilweise entfernt werden, war ein Ziel der Studie die Patienten vor einer indizierten Dialysebehandlung einzuschließen. Trotzdem, war in manchen Fällen bei schwerem akutem Nierenversagen eine Hämofiltration von Nöten. Von solchen Patienten konnten keine Zweitmessungen gemacht werden, da eine stattgehabte Dialyse für die Zweitmessung ein Ausschlusskriterium darstellt.

4.5.3 Studiengröße/ -Population

Bei dieser monozentrischen Pilot-Studie war die Anzahl der Patienten unter zusätzlicher Berücksichtigung der begrenzten Ressourcen limitiert. So könnte der in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisbare prognostische Wert von ADMA und/ oder L-Arginin dem Mangel der Aussagekraft der kleinen Stichprobengröße zugeschrieben werden.

Die meisten Patienten wurden auf Stationen der Inneren Medizin in die Studie eingeschlossen. So sind Patienten mit postrenalem, postoperativem und septischem ANV wahrscheinlich unterrepräsentiert.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag mit 65 (± 18) unter dem Durchschnittsalter (73,8 Jahre) einer durchschnittlichen internistischen Station (vgl. Becchi2005 – Characteristics of patients admitted to a Division of Internal Medicine (...)). Dies könnte mit einer selektiven Bias aufklärungsfähiger Patienten und/oder der mit der regionalen Besonderheit des endemisch auftretenden Hantavirus im Großraum Würzburg verbunden sein. Bei letzterem werden Hantaviren von Nagetieren auf den Menschen übertragen. In Raum Würzburg gilt als Überträger die Rötelmaus, die das Puumala-Hantavirus überträgt. Das Krankheitsbild wird auch als Nephropathia epidemica bezeichnet und ist in seinem Vollbild durch ein akutes Nierenversagen charakterisiert (Krüger2002, Krüger2013). Es sind durch den aktiveren Lebensstil häufiger auch jüngere Menschen betroffen.

Verschiedene CKD Stadien oder die terminale Niereninsuffizienz nach einem ANV wurden nicht als ein sekundärer end-point angesetzt.

Diese Limitationen schließen eine Verallgemeinerung oder eine noch detailliertere Subgruppen-Analyse aus. Jedoch war es das Ziel dieser Pilot-Studie zu eruieren, ob die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen SDMA, renaler Funktion und Überlebenswahrscheinlichkeit in der Follow-up Periode besteht. Dieser Zusammenhang konnte erfolgreich nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis sollte zukünftige Projekte anregen die hier untersuchte Thematik in klinischen Studien mit einer größeren Kohorte zu validieren.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Regulation von SDMA/ADMA sowie L-Arginin im akuten Nierenversagen beim Menschen. Da SDMA ausschließlich renal eliminiert wird, ist der Fragestellung nachgegangen worden, ob SDMA als Marker der renalen Funktion herangezogen werden könnte. Des Weiteren wurde geprüft ob ein Zusammenhang von SDMA/ADMA und L-Arginin mit der Mortalität besteht. Die Derivate von L-Arginin, Symmetrisches und asymmetrischen Dimethylarginin (SDMA/ADMA) vermindern die NO-Verfügbarkeit, außerdem ist NO an der Gefäßrelaxation beteiligt, dessen Abwesenheit fördert die Plättchenaggregation und Inflammation. So könnte ein NO-Mangel über einen Anstieg von ADMA und SDMA eine endotheliale Dysfunktion bewirken und somit im akuten Nierenversagen das Mortalitätsrisiko steigern.

Die Hypothese war, dass SDMA analog zum chronischen Nierenversagen ein endogener Marker der renalen Funktion ist und gegebenenfalls Risikomarker für eine erhöhte Mortalität sein könnte. Hierfür wurden Patienten mit der Diagnose „Akutes Nierenversagen“ rekrutiert. Bei diesen wurde zu zwei Zeitpunkten Blutproben gewonnen. Die erste Blutentnahme erfolgte im akuten Nierenversagen. Eine zweite Blutentnahme zur Re-evaluation erfolgte wenn sich laborchemisch eine Besserung des Nierenversagens zeigte (Abfall des Serum-Creatinins $>0.3\text{mg/dl}$). Zudem wurden die Patienten 6 Monate nach Entlassung nochmals kontaktiert um das Gesamtüberleben zu ermitteln. L-Arginin und die Dimethylarginine wurden mit Nierenfunktionsparametern sowie weiteren Laborwerten, demographischen Daten sowie der Mortalität assoziiert.

120 Patienten (Durchschnittsalter 65 ± 18 Jahre) mit der Diagnose eines akuten Nierenversagens wurden in die Studie eingeschlossen. Definitionsgemäß waren zum Zeitpunkt der ersten Messung sämtliche Nierenretentionsparameter erhöht: Serum-Creatinin lag bei 3.1 mg/dl ($2.13\text{-}4.18$). Der mediane L-Arginin-Serumwert lag mit 71.85 ($53\text{-}104$) $\mu\text{mol/l}$ leicht unter dem Referenzwert, der für eine nierengesunde Population definiert ist (77.4 ($59.2\text{ – }95.6$) $\mu\text{mol/l}$). Der durchschnittliche ADMA-Serumwert lag mit 0.65 ± 0.19 $\mu\text{mol/l}$ leicht über dem Referenzwert (0.53 ± 0.12 ($0.41\text{-}0.65$) $\mu\text{mol/l}$). SDMA-Serumwerte waren mit 1.8 ($1.34\text{-}2.29$) $\mu\text{mol/l}$ deutlich erhöht (Normalwerte: $0.225\text{-}0.533$ $\mu\text{mol/l}$).

Bei Studieneinschluss korrelierte Serum SDMA deutlich mit den Nierenfunktionsparametern Creatinin, Harnstoff und Harnsäure. Dies unterstützt die Hypothese, dass SDMA auch im akuten Nierenversagen ein Marker der renalen Funktion ist. Die positive Korrelation mit CRP, LDH und inversem Albumin mit SDMA zeigt dessen zusätzliche Funktion als Indikator für den Schweregrad einer septischen Erkrankung. Außerdem korrelierte SDMA positiv mit der Mortalität. 70 Personen erfüllten die Kriterien einer Erholung der Nierenfunktion und konnten für eine Zweitmessung (t_2) eingeschlossen werden.

Im Vergleich zu t_1 sank Serum-Creatinin bei t_2 um mehr als die Hälfte (3.7 mg/dl (Zeitpunkt t_1) auf 1.7 mg/dl (Zeitpunkt t_2)). L-Arginin-Werte blieben unverändert, während SDMA deutlich (35%) und ADMA-Spiegel leicht (10%) signifikant fielen. Analog zum Zeitpunkt t_1 , zeigte sich auch in der Zweitmessung eine ausgeprägte positive Korrelation von SDMA (t_2) und Creatinin (t_2). Außerdem zeigte SDMA 2 eine signifikante Korrelation mit dem Alter, mit anderen Vorerkrankungen (Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz) sowie mit der Mortalität. Letzteres deutet auf eine potentielle prognostische Relevanz hin und wurde eingehender untersucht. Hierfür wurden die Studienteilnehmer in die Untergruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden eingeteilt. Follow-up Informationen konnten von 118 Patienten erhoben werden. Von diesen waren insgesamt 17% ($n=20$) innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben. Die verstorbenen Patienten waren im Durchschnitt mit 76.8 Jahren signifikant älter als die übrigen Patienten (63.7 Jahre) und häufiger an Hypertonus, CKD und Diabetes mellitus erkrankt. Zudem zeigte sich bei diesen Patienten SDMA zum Zeitpunkt t_2 mit 1.84 $\mu\text{mol/l}$ um ein Drittel signifikant höher, als bei den Überlebenden (1.21 $\mu\text{mol/l}$). L-Arginin war mit 66.7 $\mu\text{mol/l}$ um ca. 30% niedriger, als bei Patienten, die das ANV überlebten (92.4 $\mu\text{mol/l}$). Somit war auch die L-Arginin/ SDMA Ratio (t_2) signifikant erniedrigt, was durch das inhibitorische Potential von SDMA eine geringere intrazelluläre L-Arginin Verfügbarkeit und damit eine verminderte Produktion von NO bedingen könnte. Dies könnte einen pathophysiologischen Mechanismus darstellen. In univariaten Cox-Regressionsanalysen zeigte sich, dass SDMA (t_1), SDMA (t_2) und L-Arginin/SDMA Ratio (t_2) sowie das Alter und die Länge der Hospitalisationsdauer mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren. Außerdem korrelierten Begleiterkrankungen, wie Hypertonus, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz (CKD) mit der Mortalität. Weiterhin zeigte sich, dass SDMA 1 ein unabhängiger mit der Mortalität korrelierender Parameter war, für den ein prognostischer Grenzwert existiert. Bei Patienten mit einem

Serum-SDMA-Spiegel (t_1) über 2.26 $\mu\text{mol/l}$ war das kumulative Überleben signifikant vermindert im Vergleich zu Patienten mit einem Serumspiegel unter diesem SDMA cut-off-Wert.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-SDMA-Spiegels und dem Ausmaß der renalen Funktionseinschränkung sowie der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit akutem Nierenversagen. Aufgrund der guten Korrelation mit den Creatinin-Serum-Spiegeln scheint Serum-SDMA auch im akuten Nierenversagen ein adäquater endogener Marker der renalen Funktion zu sein. Zusätzlich durch die unabhängige Assoziation mit der Mortalität im follow-up sowie seiner Assoziation mit prognostisch relevanten nicht-renalen Laborparametern, wie Albumin und CRP könnte Serum-SDMA in Zukunft im klinischen Alltag zur Risikostratifizierung von Patienten im akuten Nierenversagen beitragen.

6. Literaturverzeichnis

Abu-Soud1993

Abu-Soud, H.M., Stuehr, D.J.

Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer.

Proc Natl Acad Sci USA, **1993**,90(22), pp. 10769-72

ANZICS2000

Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group.

Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial.

Lancet, **2000**, 356, pp.2139–2143

Atzler2014

Atzler, D., Schwedhelm, E., Nauck, M., Ittermann, T., Böger, R.H., Friedrich, N.

Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the study of health in Pomerania.

Clin Chem Lab Med, **2014**, 52(12), pp. 1835-1842

Awad2007

Awad, A.S., Okusa, M.D.

Distant organ injury following acute kidney injury.

Am J Physiol Renal Physiol, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, **2007**, 293,

pp. F28-F29

Bagshaw2008

Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R.

A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients.

Nephrol Dial Transplant, **2008**, 23, pp. 1569–1574

Barckow2003

Barckow, D.

Ursachen und Prognose des akuten Nierenversagens.

Intensivmedizin und Notfallmedizin, **2003**, 40, pp. 343-349

Becchi2005

Becchi, M.A., Bellelli, F., Clarizio, M., Carulli, N.

Characteristics of patients admitted to a Division of Internal Medicine. Is hospital the best setting of care?

Ann Ital Med Int, **2005**, 20(4), pp. 233-244

Bellomo2005

Bellomo, R., Bonventre, J., Macias, W., Pinsky, M.

Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention.

Curr Opin Crit Care, **2005**, 11, pp. 542–547

Bellomo2007

Bellomo, R., Kellum, J., Ronco, C.

Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria.
Intensive Care Med, **2007**, 33, pp. 409-413

Bellomo2008

RENAL Study Investigators, Bellomo, R., Cass, A., Cole, L., Finfer, S., Gallagher, M., Goldsmith, D., Myburgh, J., Norton, R., Scheinkestel, C.

Design and challenges of the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy (RENAL) Trial: high-dose versus standard-dose hemofiltration in acute renal failure.
Blood Purif., **2008**, 26(5), pp. 407-416

Bellomo2012

Bellomo, R., Kellum, J., Ronco, C.

Acute kidney injury.

The Lancet, Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia 3181, **2012**, 380, pp. 756 - 766

Betz2012

Betz, B., Schneider, R., Kress, T., Schick, M.A., Wanner, C., Sauvant, C.

Rosiglitazone affects nitric oxide synthases and improves renal outcome in a rat model of severe ischemia/reperfusion injury.

PPAR Research, **2012**, 2012, Article ID 219319, 12 pages

Betz2013

Betz, B., Möller-Ehrlich, K., Kress, T., Kniepert, J., Schwedhelm, E., Böger, R.H., Wanner, C., Sauvant, C., Schneider, R.

Increased symmetrical dimethylarginine in ischemic acute kidney injury as a causative factor of renal L-arginine deficiency.

Transl Res., **2013**, pii: S1931-5244(13)00140-0.

Bode-Boeger2006

Bode-Böger, S.M., Scalerà, F., Kielstein, J.T., Martens-Lobenhoffer, J., Breithardt, G., Fobker, M., Reinecke, H.
Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease.

J Am Soc Nephrol, Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany, **2006**, 17(4), pp. 1128-1134

Bode-Boeger2007

Bode-Boeger, S.M., Scalerà, F., Ignarro, L.J.

The L-arginine paradox: importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio.
Pharmacol Ther, **2007**, 114, pp. 295-306

Boeger2004

Böger, R.H.

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als kardiovaskulärer Risikofaktor.
Dtsch Med Wochenschr, **2004**, 129 (15), pp. 820 - 824.

Boeger2006

Boeger, R.H.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond.
Ann Med, **2006**, 38 (2), pp. 126 - 136

Boon2006

Boon, N. A. et al. (Eds.)

Davidson's Principles and Practice of Medicine

Published by Churchill Livingstone, **2006**, 20th Edition, ISBN 10: 0443100578, p. 475

Carello2006

Carello, K.A., Whitesall, S.E., Lloyd, M.C., Billecke, S.S., D'Alecy, L.G.

Asymmetrical dimethylarginine plasma clearance persists after acute total nephrectomy in rats.

Am J Physiol Heart Circ Physiol, Dept. of Molecular and Integrative Physiology, Univ. of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109-0622, USA., **2006**, 290(1), pp.H209-H216

Case2013

Case, J., Khan, S., Khalid, R., Khan, A.

Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit.

Critical Care Research and Practice, *Division of Pulmonary and Critical Care, Oregon Health and Science University, Portland, USA.*, **2013**, Vol. 2013, Article ID 479730, 9 pages

Chawla2012

Chawla, L.S., Kimmel, P.L.

Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome

Kidney International, **2012**, 82, pp. 516–524

Cherla2004

Cherla, G., Jaimes, E.A.

Role of L-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease.

J Nutr, **2004**, 134(10 Suppl)pp. 2801S-2806S, discussion pp. 2818S-2819S

Chertow2005

Chertow, G.M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J.V., Bates, D.W.

Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients.

J Am Soc Nephrol, **2005**, 16, pp- 3365–3370,

Closs1997

Closs, E.I., Basha, F.Z., Habermeier, A., Forstermann, U.

Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B.

Nitric Oxide, **1997**, 1, pp. 65–73,

Coca2009

Coca, S.G., Yusuf, B., Shlipak, M.,G., Garg, A.,X., Parikh, C.,R.

Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis.

Am J Kidney Dis, **2009**, 53, pp. 961–973

Coen2009

Coen, G., Mantella, D., Sardella, D., Beraldi, M.P., Ferrari, I., Pierantozzi, A., Lippi, B., Di Giulio, S.
Asymmetric dimethylarginine, vascular calcifications and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients.

J Nephrol., **2009**, 22(5), pp. 616 - 622

Cruz2007

Cruz, D.N., Bolgan, I., Perazella, M.A., Bonello, M., de Cal, M., Corradi, V., Polanco, N., Ocampo, C., Nalesso, F., Piccinni, P., Ronco, C.

North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria.

Clin J Am Soc Nephrol, Department of Nephrology and Intensive Care, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy, **2007**, 2(3), pp. 418-425

Cupisti2009

Cupisti, A., Saba, A., D'Alessandro, C., Meola, M., Panicucci, E., Panichi, V., Raffaelli, A., Barsotti, G.
Dimethylarginine levels and nutritional status in hemodialysis patients.

J Nephrol, **2009**, 22(5), pp. 623-9

Feletou2006

Feletou, M., Vanhoutte, P. M.

Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder

Am J Physiol Heart Circ Physiol, Department of Angiology, Institut de Recherches Servier, Suresnes, France and Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China, **2006**, 291, pp. H985–H1002

Foerstermann2006

Förstermann, U., Münzel, T.

Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace

Circulation, **2006**, 113, pp. 1708-1714

Fleck2001

Fleck, C., Janz, A., Schweitzer, F., Karge, E., Schwertfeger, M., Stein, G.

Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal patients.

Kidney Int, **2001**, 59, pp. S14– 18

Fleck2003

Fleck, C., Schweitzer, F., Karge, E., Busch, M., Stein, G.

Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases.

Clin Chim Acta, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, D-07740, Jena, Germany. Christian.Fleck@mti.uni-jena.de, **2003**, 336 (1-2), pp. 1-12

Fliser2005

Fliser, D., Kronenberg, F., Kielstein, J.T., Morath, C., Bode-Boger, S.M., Haller, H., Ritz, E.
Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study.
J Am Soc Nephrol, **2005**, 16, pp. 2456–2461

Go2004

Go, A.S., M.D., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C. E., Hsu, C.
Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization
N Engl J Med, **2004**, 351, pp. 1296 - 1305

Golab2009

Golab, F., Kadkhodae, M., Zahmatkesh, M., Hedayati, M., Arab, H., Schuster, R., Zahedi, K., Lentsch, A.B., Soleimani, M.
Ischemic and non-ischemic acute kidney injury cause hepatic damage.
Kidney Int, Department of Physiology, Tehran University of Medical Sciences, Iran, **2009**, 75(8), pp. 783-792

Goligorsky2002

Goligorsky, M.S., Brodsky, S.V., Noiri, E.
Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS
Kidney International, Departments of Medicine and Physiology, State University of New York, Stony Brook, USA, and Department of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, **2002**, 61, pp. 855–861

Gore2013

Gore, M.O., Lüneburg, N., Schwedhelm, E., Ayers, C.R., Anderssohn, M., Khera, A., Atzler, D., de Lemos, J.A., Grant, P.J., McGuire, D.K., Böger, R.H.
Symmetrical dimethylarginine predicts mortality in the general population: observations from the dallas heart study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol, **2013**, 33(11), pp. 2682-2688

Grams2012

Grams, M.E., Rabb, H.
The distant organ effects of acute kidney injury.
Kidney Int, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, **2012**, 81(10), pp. 942-948

Greten2010

Greten, H., Rinninger, F., Greten, T.
Innere Medizin
Thieme Verlag, 13. Auflage, **2010**, pp. 310-315

Grigoryev2008

Grigoryev, D.N., Liu, M., Hassoun, H.T., Cheadle, C., Barnes, K.C., Rabb, H.
The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury.
J Am Soc Nephrol, **2008**, 19(3), pp. 547-558

Hassoun2007

Hassoun, H. T., Grigoryev, D. N., Lie, M. L., Liu, M., Cheadle, C., Tudor, R. M., Rabb, H.
Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy
Am J Physiol Renal Physiol, **2007**, 293, pp. F30–F40

Herget-Rosenthal2005

Herget-Rosenthal, S., Pietruck, F., Volbracht, L., Philipp, T., Kribben, A.
Serum cystatin C – a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine.
Clin Nephrol., **2005**, 64 (1), pp. 41-46

Hobson2009

Hobson, C.E., Yavas, S., Segal, M.S.
Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery.
Circulation, **2009**, 119, pp. 2444–2453

Hoste2006

Hoste, E.A., Clermont, G., Kersten, A. et al.
RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis.
Crit Care, **2006**, 10, pp. R73

Hoste2010

Hoste, E.A., De Waele, J.J., Gevaert, S.A., Uchino, S., Kellum, J.A.
Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis.
Nephrol Dial Transplant, **2010**, 25, pp. 747–758

Hsu2007

Hsu, C.Y., McCulloch, C.E., Fan, D., Ordoñez, J.D., Chertow, G.M., Go, A.S.
Community-based incidence of acute renal failure.
Kidney Int, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143-0532, USA, **2007**, 72(2), pp. 208-212

Jerant2012

Jerant, A., Franks, P.
Body mass index, diabetes, hypertension, and short-term mortality: a population-based observational study, 2000-2006.
J Am Board Fam Med. **2012**, 25(4), pp. 422 - 431

Jiang2006

Jiang, D.J., Jia, S, Zhi Zhou, J. Y., Yuan, Q., Li, Y.
Involvement of DDAH/ADMA/NOS pathway in nicotine induced endothelial dysfunction.
Biochem Biophys Res Commun, **2006**, 349 (2), pp. 683 - 693

Joannidis2009

Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P.

Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database.

Intensive Care Med, **2009**, 35, pp. 1692 – 1702

Jörres2001

Jorres, A.J., Frei, U.

Acute kidney failure

Internist (Berl), **2001**, 42, pp. 379-402

Jörres2002

Jörres, A.J.

Acute renal failure: pathogenesis, diagnosis and conservative treatment.

Minerva Med, Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Universitätsklinikum Charité, Campus

Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt, Universität zu Berlin, Germany, **2002**, 93(2), pp. 85-93

Kakimoto1970

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(21), pp. 5751-5758

Klahr1998

Klahr, S., Miller, S.B.

Acute oliguria.

N Engl J Med, **1998**, 338(10), pp. 671-5

KDIGO2012

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.

Kidney inter, **2012**; 2, pp. 1–138

Kelly2006

Kelly, K.J.

Acute renal failure: much more than a kidney disease.

Semin Nephrol, **2006**; 26, pp. 105–113.

Kielstein2002

Kielstein, J.T., Boeger, R.H., Bode-Boeger, S.M., Froelich, J.C., Haller, H., Ritz, E.

Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease.

J Am Soc Nephrol, **2002**, 13, pp. 170–176

Kielstein2006

Kielstein, J.T., Salpeter, S.R., Bode-Boeger, S.M., Cooke, J.P., Fliser, D.

Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a metaanalysis.

Nephrol Dial Transplant, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University, USA., **2006**, 21(9), pp. 2446-2451

Kielstein2008

Kielstein, J.T., Zoccali, C.

Asymmetric dimethylarginine: a novel marker of risk and a potential target for therapy in chronic kidney disease.

Curr Opin Nephrol Hypertens, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical School Hannover, Germany. Kielstein@yahoo.com, **2008**, 17(6), pp. 609-615

Kielstein2008b

Kielstein, J.T., Martens-Lobenhoffer, J., Vollmer, S. et al.

L-Arginine, ADMA, SDMA, creatinine, MDRD formula—detour to renal function testing.

J Nephrol, 21, **2008**, pp. 963–965

Kielstein2009

Kielstein, J. T., Fliser, D., Veldink, H.

Asymmetric Dimethylarginine and Symmetric Dimethylarginine: Axis of Evil or Useful Alliance?

Seminars in Dialysis, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Medical School Hannover, Hannover, Germany, and Clinic for Internal Medicine IV, Saarland University Medical Centre, Homburg/Saar, Germany, **2009**, 22 (4), pp. 346–350

Kielstein2011

Kielstein, J.T., Veldink, H., Martens-Lobenhoffer, J., Haller, H., Burg, M., Lorenzen, J.M., Lichtinghagen, R., Bode-Böger, S.M., Kliem, V.

SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation

Nephrol. Dial. Transplant, **2011**, 26 (1), pp. 324-328

Koch2013

Koch, A., Weiskirchen, R., Bruensing, J., Dückers, H., Buendgens, L., Kunze, J., Matthes, M., Luedde, T., Trautwein, C., Tacke, F.

Regulation and Prognostic Relevance of Symmetric Dimethylarginine Serum Concentrations in Critical Illness and Sepsis

Mediators of Inflammation, **2013** (2013), Article ID 413826, 8 pages

Krüger2002

Krüger, D.H., Ulrich, R., Schütt, M., Meisel, H.

Emerging virus: Hantavirusinfektionen als Ursache des akuten Nierenversagens.

Dtsch arztebl, **2002**, 99 (10), pp. 45 – 75

Krüger2013

Krüger, D.H., Ulrich, R., Hofmann, J.

Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany.

Dtsch arztebl, **2013**, 110 (27-28), pp. 461-467

Lameire2005

Lameire, N.

The pathophysiology of acute renal failure.

Crit Care Clin, Renal Division, Department of Medicine, University Hospital Ghent, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium, norbert.lameire@ugent.be, **2005**, 21, pp. 197-210

Lameire2013

Lameire, N., Bagga, A., Cruz, D., De Maeseneer, J., Endre, Z., Kellum, J.A., Liu, K.D., Mehta, R.L., Pannu, N., Van Biesen, W., Vanholder, R.

Acute kidney injury: an increasing global concern.

Lancet, **2013**, 13, 382(9887), pp. 170-179

Lattanzio2009

Lattanzio, M.R., Kopyt, N.P.

Acute Kidney Injury: New Concepts in Definition, Diagnosis, Pathophysiology and Treatment

J Am Osteopath Assoc January 1, **2009**, 109, pp. 13-19

Lewis2000

Lewis, J., Salem, M.M., Chertow, G.M.

Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure.

Am J Kidney Dis, **2000**, 36, pp. 767-774

Löffler2006

Löffler, G., Petrides, P. E., Heinrich, P. C.

Biochemie und Pathobiochemie

Springer-Verlag, **2007**, 8. Auflage

Liangos2006

Liangos, O., Wald, R., O'Bell, J.W., Price, L., Pereira, B.J., Jaber, B.L.

Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey.

Clin J Am Soc Nephrol, **2006**, 1, pp. 43-51.

Liano1996

Liano, F., Pasqual, J. and the Madrid Acute Renal Failure Study Group

Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study.

Kidney Int, 1996, 50, pp. 811-819

Liu2007

Liu, K.D., Glidden, D.V., Eisner, M.D. et al. - National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network Clinical Trials Group.

Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury.

Crit Care Med, **2007**; 35, pp.: 2755-2761.

Lu2003

Lu, T.M., Ding, Y.A., Charng, M.J., Lin, S.J.

Asymmetrical dimethylarginine: A novel risk factor for coronary artery disease.
Clin Cardiol, **2003**, 26, pp. 458–464

Lueneburg2011

Lüneburg, N., Xanthakis, V., Schwedhelm, E., Sullivan, L.M., Maas, R., Böger, R.H.
Reference Intervals for Plasma L-Arginine and the L-Arginine: Asymmetric Dimethylarginine Ratio in the Framingham Offspring Cohort
The Journal of Nutrition, **2011**, 141(12), pp. 2186–2190

Lueneburg2012

Lüneburg, N., von Holten, R.A., Töpper, R.F., Schwedhelm, E., Maas, R., Böger, R.H.
Symmetric dimethylarginine is a marker of detrimental outcome in the acute phase after ischaemic stroke: role of renal function.
Clin Sci (Lond), **2012**, 122(3), pp. 105-111

Maas2005

Maas, R.
Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA).
Vasc Med. **2005**, 10 Suppl 1, pp. 49–57

Maas2002

Maas, R., Schwedhelm, E., Albsmeier, J., Boger, R.H.
The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function.
Vasc Med. **2002**, 7, pp. 213–25

Mehta2004

Mehta, R.L., Pascual, M.T., Soroko, S., Savage, B.R., Himmelfarb, J., Ikizler, T.A., Paganini, E.P., Chertow, G.M.,
Program to Improve Care in Acute Renal Disease.
Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience.
Kidney Int, **2004**, 66(4), pp. 1613–1621

Mehta2007

Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., Molitoris, B.A., Ronco, C., Warnock, D.G., Levin, A., Acute Kidney Injury Network.
Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.
Crit Care, Department of Medicine, University of California San Diego Medical Center 8342, 200 W, Arbor Drive, San Diego, CA 92103, USA. rmehta@ucsd.edu, **2007**, 11(2), pp. R31

Meinitzer2007

Meinitzer, A., Seelhorst, U., Wellnitz, B., Halwachs-Baumann, G., Boehm, B.O., Winkelmann, B.R., März, W.
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(2), pp. 273-83

Meinitzer2011

Meinitzer, A., Kielstein, J.T., Pilz, S., Drechsler, C., Ritz, E., Boehm, B.O., Winkelmann, B.R., März, W.

Symmetrical and asymmetrical dimethylarginine as predictors for mortality in patients referred for coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study.
Clin Chem, **2011**, 57(1), pp. 112 -121

Mendoza2011

Jonathan D. Mendoza, J. D.
Acute Kidney Injury
Nova Science Publishers Inc, **2011**, pp.188

Morath2006

Morath, C., Miftari, N., Dikow, R.
Renal replacement therapy in the intensive care unit.
Anaesthesist, **2006**, 55, pp. 901-913

Morgera2002

Morgera, S., Kraft, A.K., Siebert, G.
Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies.
Am J Kidney Dis, **2002**, 40, pp. 275-279

Mungrue2004

Imran N. Mungrue, I.N., Bredt, D.S.
nNOS at a glance: implications for brain and brawn
Journal of Cell Science, Department of Physiology, University of California at San Francisco School of Medicine, San Francisco, California, USA, **2004**, 117, pp. 2627-2629

Murugan2011

Murugan, R., Kellum, J.A.
Acute kidney injury: what's the prognosis?
Nat Rev Nephrol, **2011**, 7, pp. 209–217

Napolitano2009

Napolitano, L.M., Kurek, S., Luchette, F.A., American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine, Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup
Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care.
Crit Care Med, **2009**, 37, pp. 3124–3157

Nash2002

Nash, K., Hafeez, A., Hou, S.
Hospital-acquired renal insufficiency.
American Journal of Kidney Diseases, **2002**, 39, pp. 930-936

Ngo2009

Ngo, D.T., Sverdllov, A.L., McNeil, J.J., Horowitz, J.D.

Correlates of arterial stiffness in an ageing population: role of asymmetric dimethylarginine.
Pharmacol Res., **2009**, 60(6), pp.503-507

Nijveldt2002

Nijveldt, R.J., Van Leeuwen, P.A., Van Guldener, C., Stehouwer, C.D., Rauwerda J.A., Teerlink, T.
Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans.
Nephrol Dial Transplant, **2002**, 17, pp. 1999–2002

Nijveldt2003a

Nijveldt, R.J., Teerlink, T., van Guldener, C., Prins, H.A., van Lambalgen, A.A., Stehouwer, C.D., Rauwerda, J.A., van Leeuwen, P.A.
Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia.
Nephrol Dial Transplant, **2003**, 18(12), pp. 2542-2550

Nijveldt2003b

Nijveldt, R.J., Teerlink, T., van Leeuwen, P.A.
The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis.
Clin Nutr, **2003**, 22(1), pp. 99-104

Paladino2009

Paladino, J. D., Hotchkiss, J. R., Rabb, H.
Acute kidney injury and lung dysfunction: a paradigm for remote organ effects of kidney disease?
Microvasc Res, **2009**, 77(1), pp. 8–12

Palevsky2009

Palevsky, P. M., O'Connor, T. Z., Chertow, G. M., Crowley, S. T., Hongyuan Zhang, J., Kellum, J. A.
Intensity of renal replacement therapy in acute kidney injury: perspective from within the Acute Renal Failure Trial Network Study
Crit Care. US Department of Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network not@valid.com, **2009**, 13(4), pp.310

Paroni2012

Paroni, R., Barassi, A., Ciociola, F., Dozio, E., Finati, E., Fermo, I., Ghilardi, F., Colpi, G.M., Corsi, M.M., Melzi d'Eril, G.V.
Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and L-arginine in patients with arteriogenic and non-arteriogenic erectile dysfunction.
Int J Androl, **2012**, 35(5), pp. 60-67

Porter2003

Porter, G.A., De Broe, M.E. (2003)
Clinical relevance. In Clinical Nephrotoxins,
Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, **2003**, 2, 3–20

Rajkumar2005

Rajkumar, S.V., Kyle, R.A.

Multiple myeloma: diagnosis and treatment.
Mayo Clin Proc, **2005**, 80(10), pp. 1371-82.

Ronco2008

Ronco, C., Haapio, M., House, A., Anavekar, N., Bellomo, R.
Cardiorenal Syndrome
J Am Coll Cardiol. **2008**, 52(19), pp. 1527-1539

Sarnak2003

Sarnak, M.J., Levey, A.S., Schoolwerth, A.C., Coresh, J., Culeton, B., Hamm, L.L., McCullough, P.A., Kasiske, B.L., Kelepouris, E., Klag, M.J., Parfrey, P., Pfeffer, M., Raij, L., Spinosa, D.J., Wilson, P.W.
Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease.
High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention, **2003**, Circulation 108, pp. 2154–2169

Schepers2009

Schepers, E., Glorieux, G., Dhondt, A., Leybaert, L., Vanholder, R.
Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes.
Nephrol Dial Transplant, **2009**, 24(5), pp. 1429-1435

Schepers2011

Schepers, E., Barreto, D.V., Liabeuf, S., Glorieux, G., Eloit, S., Barreto, F.C., Massy, Z., Vanholder, R., European Uremic Toxin Work Group (EUTox).
Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney disease.
Clin J Am Soc Nephrol, Department of Internal Medicine, Nephrology Division, University Hospital Gent, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium, **2011**, 6(10), pp. 2374-2383

Schneider2003

Schneider, R., Raff, U., Vornberger, N. et al.
L-arginine counteracts nitric oxide deficiency and improves the recovery phase of ischemic acute renal failure in rats.
Kidney International, **2003**, 64 (1), pp. 216-225

Schneider2007

Schneider, R., Sauvant, C., Betz, B. et al.
Downregulation of organic anion transporters OAT1 and OAT3 correlates with impaired secretion of para-aminohippurate after ischemic acute renal failure in rats.
The American Journal of Physiology, **2007**, 292 (5), pp. F1599 – F1605

Schramm2002

Schramm, L., La, M., Heidbreder, E., Hecker, M., Beckmann, J.S., Lopau, K., Zimmermann, J., Reiners, C., Winderl, S., Wanner, C., Schmidt H.H.
L-arginine deficiency and supplementation in experimental acute renal failure and in human kidney transplantation.
Kidney Int, **2002**, &1 (4), pp. 1423- 1432

Schramm2008

Schramm, L., Seibold, A. Schneider, R., Zimmermann, J., Netzer, K.O., Wanner, C.
Ischemic acute renal failure in the rat: effects of L-arginine and superoxide dismutase on renal function.
J Nephrol, **2008**, 21 (2), pp. 229-235

Schrrier2004

Schrrier R.W., Wang W., Poole B. et al.
Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy.
J Clin Invest, **2004**, 114, pp. 5-14.

Schulze2010

Schulze, F., Carter, A.M., Schwedhelm, E., Ajjan, R., Maas, R., von Holten, R.A., Atzler, D., Grant, P.J., Böger, R.H.
Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke.
Atherosclerosis. **2010**, 208(2), pp. 518-523

Schwedhelm2007

Schwedhelm, E., Maas, R., Tan-Andresen, J., Schulze, F., Riederer, U., Böger, R.
High-throughput liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of arginine and dimethylated arginine derivatives in human and mouse plasma.
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany.schwedhelm@uke.uni-hamburg.de,
2007, 851(1-2), pp. 211-219

Schwedhelm2011

Schwedhelm, E., Böger, R.H.
The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease.
Nat. Rev. Nephrol, **2011**, 7, pp. 275 – 285

Schwedhelm2011b

Schwedhelm, E., Xanthakis, V., Maas, R., Sullivan, L.M., Atzler, D., Lüneburg, N., Glazer, N.L., Riederer, U., Vasan, R.S., Böger, R.H.
Plasma symmetric dimethylarginine reference limits from the Framingham offspring cohort.
Clin Chem Lab Med, **2011**, 49(11), pp. 1907-10.

Seymour2016

Seymour, C., Liu, V., Iwashyna, T., Brunkhorst, F., Rea, T., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J., MD, Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C., Escobar, G., Angus, D.
Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)
JAMA, **2016**, 315(8), pp. 762-774

Shankar-Hari2016

Shankar-Hari, M., Phillips, G., Levy, M., Seymour, C., Liu, V., Deutschman, C., Angus, D., Rubenfeld, G., Singer, M.

Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)
JAMA, **2016**, 315(8), pp. 775-787

Singer2016

Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G., Chiche, J., Coopersmith, C., Hotchkiss, R., Levy, M., Marshall, J., Martin, G., Opal, S., Rubenfeld, G., van der Poll, T., Vincent, J., Angus, D.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)
JAMA, **2016**, 315(8), pp. 801-810

Spasovski2012

Spasovski, D., Latifi, A., Marina, N., Calovski, J., Kafedziska, I., Božinovski, G., Percinkova, S., Slaninka-Micevska, M., Balkanov, T., Dejanova, B., Alabakovska, I. S., Krstevska-Balkanov, S., Spasovski, G., Janevska, V.
Symmetric dimethyl arginine and N-acetyl-β-D-glucosaminidase lysozymuria of proximal renal tubules as a target for nephrotoxicity in patients with rheumatoid arthritis treated with disease modifying antirheumatic drugs
J Nephropathology, **2013**, 2(1), pp. 36 - 52

StatistischesBundesamt2010

Statistisches Bundesamt (StBA)
Mikrozensus 2009 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung
www.destatis.de (Stand: 23.04.2012)

Sydow2003

Sydow, K., Münzel, T.
ADMA and oxidative stress.
Atheroscler Suppl, Falk Cardiovascular Research Center, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305, USA. ksydow@cvmed.stanford.edu,
2003, 4(4), pp. 41-51

Szpak2013

Szpak, D., Grochwalski, A., Chrzęszcz, R., Florek, E., Jawień, W., Undas, A.
Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease.
Pol Arch Med Wewn, **2013**, pii: AOP_13_040

Teerlink2009

Teerlink, T., Luo, Z., Palm, F., Wilcox, C. S.
Cellular ADMA: Regulation and action.
Pharmacol Res., **2009**, 60 (6), pp. 448 - 460

Tran2003

Tran, C.T.L., Leiper, J.M., Vallance, P.
The DDAH/ADMA/NOS pathway.
Atheroscler Suppl, Centre for Clinical Pharmacology and Therapeutics, BHF, Laboratories, Division of Medicine, University College London, 5 University Street, London, UK, **2003**, 4(4), pp. 33-40

Uchino2006

Uchino, S., Bellomo, R., Goldsmith, D. et al.
An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients.

Crit Care Med, **2006**, 34, pp. 1913–1917

Valkonen2001

Valkonen, V.P., Paiva, H., Salonen, J.T., Lakka, T.A., Lehtimäki, T., Laakso, J., Laaksonen, R.
Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine.
Lancet, **2001**, 358, pp. 2127–2128

Valkonen2004

Valkonen, V.P., Laaksonen, R.
Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events.
Clin Chim Acta, **2004**, 348, pp. 9–17,

Vallance1992

Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J. & Moncada, S.
Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure.
Lancet, Wellcome Research Laboratories, Beckenham, Kent, UK., **1992**, 339(8793), pp. 572-575

Vaziri2002

Vaziri, N.D., Ni, Z., Oveisi, F., Liang, K., Pandian, R.
Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency.
Hypertension, **2002**, 39(1), pp. 135-141

Volti2008

Volti, G.L., Sorrenti, V., Acquaviva, R., Murabito, P., Gullo, A., Barcellona, M.L., Galvano, F., Rodella, L., Rezzani, R., Vanella, L., Tringali, G., Caruso, M., Gazzolo, D., Giacomo, C.D.
Effect of ischemia-reperfusion on renal expression and activity of N(G)-N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolases.
Anesthesiology, Department of Biological Chemistry, Medical Chemistry and Molecular Biology, University of Catania, Italy.livolti@unict.it, **2008**, 109(6), pp. 1054-1062

Wald2009

Wald, R., Quinn, R., Luo, J.
Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis.
JAMA, **2009**, 302, pp. 1179–85

Walker2001

Walker, H.A., McGing, E., Fisher, I., Boger, R.H., Bode-Boger, S.M., Jackson, G., Ritter, J.M., Chowienczyk, P.J.
Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance.
J Am Coll Cardiol. **2001**, 38, pp. 499–505.

Wang2012

Wang, H. E., Muntner, P., Chertow, G.M., Warnock, D.G.
Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients.

Am J Nephrol, Department of Emergency Medicine University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA, hwang@uabmc.edu, **2012**, 35, pp. 349-355

Wever1999

Wever, R., Boer, P., Hijmering, M., Erik Stroes, Verhaar, M., Kastelein, J., Versluis, K., Lagerwerf, F., van Rijn, H., Koomans, H., Rabelink, T.

Nitric Oxide Production Is Reduced in Patients With Chronic Renal Failure

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, **1999**, 19, pp. 1168-1172

Xie2011

Xie, Q., Zhou, Y., Xu, Z., Yang, Y., Kuang, D., You, H., Ma, S., Hao, C., Gu, Y., Lin, S., Ding, F.

The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury.

BMC Nephrol, **2011**, 29, pp. 12 - 30

Zoccali2001

Zoccali, C., Bode-Boger, S., Mallamaci, F., Benedetto, F., Tripepi, G., Malatino, L., Cataliotti, A., Bellanuova, I., Fermo, I., Frolich, J., Boger, R.

Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study.

Lancet, **2001**, 358, pp. 2113–2117

Zoccali2006

Zoccali, C., Kielstein, J.T.

Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease?

Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15, pp. 314–320

Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Boris Betz und meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Reinhard Schneider für die freundliche Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die wiederholte Unterstützung danken.

Für die unermüdliche und ausgezeichnete Hilfe sowie die zahlreichen konstruktiven Gespräche danke ich Dr. med. Boris Betz ganz herzlich. Seine Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und viele Ideen haben diese Arbeit geprägt.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Reinhard Schneider, da ich viel von ihm lernen durfte und er mich stets, mit viel Geduld und Witz, motivierte an der Dissertation zu arbeiten und mir, vor allem in der schwierigen Endphase der Arbeit mit kompetentem Rat half, der Arbeit den letzten Schliff zu versehen und die Finalisierung voranzutreiben.

Ebenso möchte ich mich bei den ärztlichen Kollegen der Nephrologie am Uniklinikum Würzburgs herzlich bedanken, die mir in der Rekrutierungsphase der Studie zuverlässig Informationen über neue Patienten mit Akutem Nierenversagen zukommen ließen.

Großer Dank auch an das Nephrologische Labor, vor allem Sylvia Renker, die mir bei der Verarbeitung der Laborproben durch ihr Mitwirken sehr geholfen hat.

Außerdem danke ich meiner lieben Familie: meinen Eltern Sigrid und Roland, die mir das Studium ermöglicht haben und mir immerzu unterstützend zur Seite standen sowie meinen großen Schwestern Juliane und Myriam, die mir als Vorbilder oft den Weg ebneten.

Zuletzt möchte ich nicht versäumen Robin zu danken, der nie müde wurde sich auf Diskussionen einzulassen und mich mit seinem herausragendem Ehrgeiz und Durchblick immer motiviert hat.

10. April 1989 Geboren in Schweinfurt bei Würzburg als dritte Tochter von Sigrid Emilie Siegmund, geb. Thies und Dr. med. Roland-Manfred Siegmund

09/ 1995 – 09/ 1999 Grundschule Dürrbachgrund, Würzburg

09/ 1999 – 05/ 2008 Siebold-Gymnasium Würzburg, Erlangen des großen Latinum

04/ 2006 – 07/ 2006 Gastschülerin in Südafrika, Mafikeng High School

05/2008 Allgemeine Hochschulreife

■ Studium:

09/ 2008 - 06/2010 1. - 4. Semester: Studium der Humanmedizin
Semmelweis Universität Budapest, Ungarn

06/2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/ 2010 - 11/ 2014 5. - 12. Semester: Studium der Humanmedizin
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

11/ 2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Erhalt der Approbation als Ärztin

■ Praktisches Jahr

08/ 2013 – 07/ 2014 Dermatologie und Venerologie (*Uniklinikum Würzburg*)
Chirurgie (*Kantonspital Winterthur/ Schweiz*)
Innere Medizin (*Uniklinikum Würzburg*)

■ Beruf:

04/ 2015 - 09/ 2017 Assistenzärztin/ Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

seit 10/ 2017 Assistenzärztin
Klinik für Nephrologie, Transplantationsmedizin und internistische Intensivmedizin der Medizinischen Klinik I Köln-Merheim

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe. Übernommene Inhalte wurden von mir eindeutig gekennzeichnet.

Die Gelegenheit zum Promotionsverfahren wurde mir nicht kommerziell vermittelt. Insbesondere wurde keine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer bzw. Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht.

Ich erkläre weiterhin, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe.

Meine Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise schon einmal einer anderen Fakultät mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erzielen, vorgelegt.

Ich habe bis zum heutigen Tag keine akademischen Grade erworben, noch versucht solche zu erwerben.

Es wurde mir kein akademischer Grad entzogen, noch wurde gegen mich diesbezüglich ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder Disziplinarverfahren eingeleitet.

Köln, 08. Dezember 2016

Constanze Siegmund