

Zusammenfassung

Eva Valentina Gamerdinger

Dr. med.

Die Rolle von pro- und antiinflammatorischen Biomarkern im Post-Cardiac-Arrest-Syndrom zur Prognose der Mortalität nach präklinischer kardiopulmonaler Reanimation

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Preusch

Für Patienten, die nach einem präklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand zunächst erfolgreich reanimiert werden können, ist die Wahrscheinlichkeit gering, ohne schwerwiegende Einschränkungen zu überleben. Obwohl viele Faktoren bekannt sind, die sich positiv oder negativ auf das Überleben und das neurologische Outcome nach einer Reanimation auswirken, bleibt eine zeitnahe, individuelle Prognoseeinschätzung schwierig. Ein im Blut gemessener Biomarker kann frühzeitig, wiederholt und unabhängig von klinischen Umständen wie dem aktuellen Patientenzustand erhoben werden. Biomarker sind daher in der Lage, wertvolle Informationen zum Prozess der Prognoseeinschätzung beizutragen und können beim Treffen klinischer Entscheidungen, beispielsweise hinsichtlich einer Therapieintensivierung, -änderung oder -limitierung, hilfreich sein.

Nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand mit nachfolgender Reanimation laufen im Körper vielfältige pathophysiologische Prozesse ab. Das Post-Cardiac-Arrest-Syndrom beschreibt den Zustand eines Körpers nach einer prolongierten Reanimation. Es umfasst eine zerebrale Schädigung, die myokardiale Dysfunktion, das Ischämie-Reperfusion-Phänomen und weiterhin persistierende Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes. Insbesondere die Ganzkörper-Ischämie und die nach der Wiederherstellung des körpereigenen Kreislaufs einsetzende Reperfusion führen zu Organschäden, Schädigungen am Endothel der Gefäße und einer systemischen Inflammationsreaktion. Zudem kommt es häufig zu einem Kreislaufchock mit hämodynamischer Instabilität. Folglich ist es sinnvoll, Parameter der Inflammation und Marker für Endotheldysfunktion und hämodynamischen Stress auf ihre Eignung als potenzielle Biomarker zu überprüfen.

Für diese Arbeit wurden als Studiengruppe 120 Patienten aus dem Heidelberger Reanimationsregister identifiziert, die nach einer erfolgreichen präklinischen Reanimation im Universitätsklinikum Heidelberg behandelt wurden und mindestens 48 Stunden überlebt haben. Für alle eingeschlossenen Patienten waren Blutplasmaproben von zwei Zeitpunkten verfügbar, direkt nach Aufnahme in die Klinik und 48 Stunden danach. Die Kontrollgruppe bestand aus 24 gesunden Personen.

Von insgesamt 30 Biomarkern mit Bezug zur Inflammation, Endothelfunktion und Hämodynamik wurden die Plasmakonzentrationen zu beiden Zeitpunkten in der Studiengruppe und einmalig in der Kontrollgruppe gemessen. Hierfür wurde ein spezieller Enzyme-linked Immunosorbent Assay verwendet, der eine gleichzeitige Bestimmung der Konzentrationen mehrerer Zielmoleküle in derselben Plasmaprobe ermöglicht.

Die Patienten der Studiengruppe waren im Median 65,1 Jahre alt, 75,8 % waren männlich. Für 49 Patienten (40,8 %) wurde eine Therapielimitierung vereinbart, 52 Patienten (43,3 %) verstarben während der stationären Behandlung.

In der Überlebenszeitanalyse ergab sich nach Korrektur für multiples Testen und multivariater Adjustierung für keinen der 30 Biomarker zum Zeitpunkt Aufnahme eine signifikante Assoziation mit der Mortalität während des stationären Aufenthaltes. Zum Zeitpunkt 48 Stunden zeigten die Plasmakonzentrationen von Interleukin 4 Rezeptor alpha (Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall 1,46 [1,15; 1,86], p-Wert 0,002), Angiotensin-2 (1,69 [1,32; 2,17], p-Wert <0,001), Procalcitonin (1,51 [1,15; 1,99], p-Wert 0,003), Matrix-Metalloproteinase-8 (1,32 [1,07; 1,63], p-Wert 0,009), Resistin (1,61 [1,15; 2,26], p-Wert 0,005) und Renin (1,41 [1,13; 1,77], p-Wert 0,003) signifikante Assoziationen mit der Gesamtmortalität. Die Plasmakonzentrationen dieser Biomarker zum Zeitpunkt 48 Stunden unterschieden sich signifikant von denen der Kontrollgruppe (p-Wert jeweils <0,001). In der Gruppe der Verstorbenen waren für diese Biomarker mit Ausnahme von Renin die medianen Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt 48 Stunden signifikant höher als bei den Überlebenden (p-Wert jeweils $\leq 0,001$). Die beste Trennschärfe ergab sich für Angiotensin-2 (Area under the curve 0,76 [0,66; 0,76]).

Beim Vergleich der Biomarker-Konzentrationen zwischen den Zeitpunkten Aufnahme und 48 Stunden ergaben sich ebenfalls signifikante Assoziationen zur Gesamtmortalität für Konzentrationsänderungen von Interleukin 4 Rezeptor alpha, Angiotensin-2, Procalcitonin, Matrix-Metalloproteinase-8 und Resistin.

Insgesamt zeigte sich eine signifikante Assoziation mehrerer Biomarker, die Prozesse des Post-Cardiac-Arrest-Syndroms repräsentieren, mit der Gesamtmortalität von Patienten nach präklinischer Reanimation. Eine Erhöhung der Biomarker-Konzentrationen nach 48 Stunden oder ein Anstieg im zeitlichen Verlauf können Hinweise auf eine ungünstige Prognose geben. Die Ergebnisse können darüber hinaus zur Verbesserung des Verständnisses der pathophysiologischen Abläufe im Körper in der Post-Reanimations-Phase beitragen. Gleichzeitig sind mögliche therapeutische Ansätze denkbar, falls sich eine kausale Beteiligung eines Biomarkers an schädigenden Prozessen zeigen sollte. Die Biomarker Interleukin 4 Rezeptor alpha, Angiotensin-2, Procalcitonin, Matrix-Metalloproteinase-8, Resistin und Renin sollten in weiterführenden Studien auf ihre Eignung als Prognoseparameter nach präklinischer Reanimation und ihre pathophysiologische Rolle im Post-Cardiac-Arrest-Syndrom hin untersucht werden.