Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Direktor: Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

Veränderungen im L-Arginin/ ADMA-Stoffwechsel unter tageszeitlich definiertem körperlichem Training bei Nachtschichtarbeitern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ines Darmann

aus Kühlungsborn

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 21.08.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:	Prof. Dr. med. Böger, R. H.
Prüfungsausschuss, Gutachter:	Prof. Dr. med. Kodolitsch von, Y.
Prüfungsausschuss, Prüfer:	Prof. Dr. Schlüter, H.

Jede Herausforderung die wir bewältigt haben,
darf uns mit Stolz erfüllen.

Gerda - Luise Renner

Für meinen Mann.
Für meine Mutter.

Inhaltsverzeichnis

Übersicht / Abstract 6/7

1. Arbeitshypothese und Fragestellung 8

2. Einleitung 9-27

2.1.Grundlagen der zirkadianen Rhythmik und beeinflussende Faktoren 9

2.2. Die zirkadiane Uhr 10-11

2.3. Blutglukose-Homöostase 12

2.4. 24 Stunden ..... Blutdruck, Temperatur, Cortisol, Melatonin 12-13

2.5. Grundlagen Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ-2 13-15

2.5.1. Grundlagen Prädiabetes 13-14

2.5.2. Ursachen für Diabetes mellitus Typ-2 14-15

2.6. Chronische Komplikationen beim Diabetes mellitus 16

2.6.1. Mikroangiopathische Komplikationen 17

2.6.2. Diabetische Makroangiopathie 18

2.7. Störfaktoren der zirkadianen Rhythmik - Schichtarbeit und Jet-Lag 18-19

2.8. Möglichkeiten der Prävention 19-20

2.8.1. Prädiabetes / Diabetes mellitus 19-20

2.8.2. Schichtarbeit 20

2.9. Stickstoffmonoxid 21-22

2.9.1. physiologische Effekte von NO 21

2.9.2. Synthese von NO 22

2.10. Die Rolle von NO in der Entstehung von Atherosklerose 22

2.11. L-Arginin/ ADMA/ SDMA-Stoffwechsel 23-24

2.11.1. Effekte von ADMA und SDMA 24-25

2.11.2. ADMA-Abbau 25

2.12. Wirkung von Insulin und Diabetes mellitus auf den L-Arginin - NO Stoffwechsel 26-27

3. Material und Methoden 28-36
3.1. Selektion der Probanden: Ein- und Ausschlusskriterien 28
3.1.1. Restriktionen 28
3.2. Studienablauf 28-30
3.3. Intervention - Sporttherapie und Kontrollgruppe 31
3.3.1. Borg-Skala 31-32
3.4. Blutentnahmen und Weiterverarbeitung der Blutproben 32-33
3.5. Analyse der Proben - Prinzip 33-36
3.5.1. Chemikalien 34-35
3.5.2. Geräte 35
3.5.3. Durchführung 35-36

4. Datenauswertung und Ergebnisse 37-55
4.1 Probandenrekrutierung, Gründe für Ausschluss und Drop-outs 37
4.2. Auswertung biometrischer Daten 38-40
4.3. L-Arginin-Auswertung 40-42
4.4. ADMA-Auswertung 43-44
4.5. SDMA-Auswertung 45-47
4.6. Homoarginin-Auswertung 48-50
4.7. Vergleich der Visiten 1 bis 3 der Sportgruppen 50-55

5. Diskussion 56-65
5.1. Schichtarbeit im pathopyhsiologischen Kontext 56-61
5.1.1. Zirkadiane Rhythmik und Stoffwechselfunktionen 56
5.1.2. Schichtarbeit und zirkadiane Rhythmik 56-58
5.1.3. Schichtarbeit und Diabetes mellitus 58-59
5.1.4. Schichtarbeit als kardiovaskulärer Risikofaktor 59
5.1.5. Arginin, seine methylierten Metabolite und Homoarginin im pathophysiologischen Kontext 59-61
5.2. Kann tageszeitlich definiertes Training zu einer signifikanten Veränderung im L- Arginin/ ADMA-Stoffwechsel führen? 61-62
5.3. Auswertung der Studiendaten 62-64
5.3.1. Arginin 62

5.3.2. ADMA 63
5.3.3. SDMA 63
5.3.4. Homoarginin 63
5.3.5. Vergleich der Visiten 1 bis 3 der Sportgruppe 64
5.4. Kritische Reflexion und Resümee 64-65

6. Zusammenfassung 66-69

7. Abkürzungsverzeichnis 70-72

8. Quellenverzeichnis 73-88
8.1. Literaturverzeichnis 72-82
8.2. Bildquellen 82-83
8.3. Tabellen 83-86
8.4. Diagramme 86-88

9. Danksagung 89

10. Lebenslauf 90

11. Eidesstattliche Erklärung 91

12. Anhang I: Labordaten und Auswertung 93-111

13. Anhang II: Probandendaten I 112-114

14. Anhang III: Probandendaten II 115-126

Übersicht

Diabetes mellitus Typ II verbreitet sich nicht mehr nur in der westlichen Welt. Es wird bereits von einem weltweiten Kampf gegen die Diabetes-Pandemie gesprochen (Haarmann 2015). Im Focus stehen neben den Ursachen des Diabetes die Auswirkungen und damit verbundene Risikofaktoren der Erkrankung. Schichtarbeit, als Massenphänomen erstmals in der Industrialisierung angewandt, findet auch im gegenwärtigen Dienstleistungsbereich breite Anwendung (Kahmann 1960). Ein Bereich, in dem Arbeit "rund um die Uhr" zur Normalität gehört, ist das Gesundheitswesen. Dass Schichtarbeit keinen gesundheitsfördernden Charakter für die betroffenen Personen hat, ist schon lange bekannt und gut erforscht, Herzerkrankungen, Lungenkrebs oder Depressionen (Schmitzer 2015) sowie metabolische Erkrankungen können hierdurch ausgelöst werden (Morris et al. 2012). Die Forschergruppe um Pan konnte in einer Studie mit Frauen einen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Diabetes mellitus aufzeigen (Pan et al. 2011).

In dieser Dissertation geht es um eine Möglichkeit der Prävention von Diabetes mellitus in der Berufsgruppe der Nachtschichtarbeiter, bzw. den Auswirkungen einer Prävention auf den Stoffwechsel und im Besonderen auf einen Marker der endothelialen Dysfunktion - ADMA. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein Methylderivat des L-Arginin und bekannt als endogener Inhibitor der NO-Synthase. Es konnte bei einer Vielzahl von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen nachgewiesen werden (Böger 2003). Jedoch wird ADMA auch bei klinisch gesunden Patienten nachgewiesen. Der bei gesunden gemessene Normwert liegt bei 0,4 bis 0,75 mcmol/l (Kirkamm, Datum Erstpublikation unbekannt). Hohe Blutzuckerwerte können infolge erniedrigten Stoffwechsels die ADMA-Werte erhöhen und das Enzym DDAH (Dimethylarginin-Dimetyhlaminohydrolase) unterdrücken, welches ADMA hydrolytisch spaltet (Konya et al. 2015). Es wurde gezeigt, das ein gut eingestellter Diabetes mellitus Typ 2 über niedrige ADMA-Konzentrationen zu einem besseren vaskulären Verlauf führt (Yasuda et al. 2006).

Zunächst stelle ich die Grundlagen der zirkadianen Rhythmik dar. Einer kurzen Zusammenfassung zum Thema Diabetes mellitus sowie den Auswirkungen der Schichtarbeit folgen die Grundlagen des L-Arginin - NO - ADMA - Stoffwechselweges sowie der Studienablauf und die Auswertung der in der Studie gewonnenen Daten. Die Ergebnisdiskussion und Zusammenfassung stellen den Abschluss dieser Arbeit dar.

Abstract

Diabetes mellitus is a disseminated disease not only in the Western world. There is already a global fight against the Diabetes pandemic (Haarmann 2015). In addition to the causes of diabetes, the focus is on the effects and associated risk factors. Shift work, applied as mass phenomena for the first time in industrialization, is also widely used in the current service sector (Kahmann 19670). An area where work is "round the clock" normal, is the health care system. It has long been known and well-researched that shift work does not have a health-promoting character for the affected persons. Hereditary diseases, lung cancer or depression (Schmitzer 2015) and metabolic diseases can be triggered as a result (Morris et al. 2012). In a study with women, Pan's research group showed a link between shift work and diabetes mellitus (Pan et al., 2011).

This dissertation is about the possibility of preventing diabetes mellitus in the occupational group of night shift workers, the effects of a prevention on metabolism and, in particular, on a marker of endothelial dysfunction - ADMA. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a methyl derivative of L-arginine and known as an endogenous inhibitor of NO synthase. It has been demonstrated in a variety of cardiovascular and metabolic diseases (Böger 2003). However ADMA is also detected in clinically healthy patients. The normal measured value is 0.4 to 0.75 mcmol / l (Kirkamm, Date unknown). High blood glucose values can increase the ADMA values as a result of reduced metabolism and suppress the enzyme DDAH (dimethylarginine-dimethylethylhydrolase), which cleaves ADMA hydrolytically (Konya 2015). It was shown that a well-established type 2 diabetes mellitus leads to a better anti-atherogenic course over low ADMA concentrations (Yasuda 2006).

First, I present the fundamentals of the circadian rhythm. A brief summary on the topic of diabetes mellitus as well as the effects of shift work follow the basics of the L-arginine-NO-ADMA metabolic pathway as well as the study process and the evaluation of the data obtained in the study. The results discussion and summary represent the conclusion of this work.

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Viele Studien haben sich bereits mit dem Zusammenhang zwischen einer Unterbrechung der zirkadianen Rhythmik und dem Auftreten von Beta-Zell-Fehlfunktionen bzw. Typ-2-Diabetes beschäftigt. Eine Frage die sich stellt, sind die pathophysiologischen Vorgänge bzw. Ursachen und die Möglichkeit der Prävention dieser Stoffwechselerkrankung. Beim Typ-2-Diabetes handelt es sich um eine komplexe Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und Risikofaktoren. Als eine dieser Risikofaktoren wird die Unterbrechung des zirkadianen Rhythmus v.a. bei Schichtarbeit und Schlafmangel gewertet. In Studien konnte bereits erfolgreich demonstriert werden, dass eine zirkadiane Abweichung für 1 - 3 Wochen zu einer postprandialen Hyperglykämie und Glucose-Intoleranz führen kann, welche bei einem Teil der Individuen eine Glucose-Intoleranz zeigen, die nach den diagnostischen Kriterien einem Prädiabetes entspricht (Rakshit et al. 2014).

Diabetes mellitus beeinträchtigt die endotheliale NO-Synthase-Aktivität, die wiederum vom L-Arginin abhängig ist. Insulin induziert eine Vasodilation über einen NO-abhängigen Pfad indem es den L-Arginin Transport erleichtert bzw. verstärkt, was jedoch bei Diabetes gestört ist (Rajapakse et al. 2013). Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ein endogener Inhibitor der NO-Synthese ist erhöht bei Individuen mit Insulinresistenz und Diabetes. Durch eine Hyperglykämie wird direkt der ADMA-Spiegel erhöht und gleichzeitig die Aktivität der Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) gesenkt (Protopsaltis et al. 2012).

Durch körperliche Aktivität wird die Insulinempfindlichkeit verbessert (Siegenthaler et al. 2006). Eine verbesserte Insulinempfindlichkeit würde wiederum einen positiven Effekt auf den L-Arginin-Stoffwechsel haben bei gleichzeitiger Erniedrigung des ADMA-Stoffwechsels.

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden ob es durch tageszeitlich definiertes Training zu einer Veränderung im L-Arginin/ ADMA-Stoffwechsel kommen kann. Dies bedeutet einen niedrigen Arginin-Wert bei Nachtschicht-Probanden und erhöhte ADMA- und SDMA-Werte zu messen. Im Verlauf der Intervention sollte es hier zu einem positiven Effekt auf L-Arginin kommen und gleichzeitig die Metabolite ADMA und SDMA sinken. Homoarginin als weiterer protektiver Faktor soll sich ein einem ähnlichen Verhältnis präsentieren wie L-Arginin.

2. Einleitung

2.1. Grundlagen der zirkadianen Rhythmik und beeinflussende Faktoren

Der Mensch bildet einen stabilen Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer Periodendauer von ungefähr einem Tag. Der wichtigste Taktgeber für diese zirkadiane Periodik ist der Ncl. suprachiasmaticus (SCN) im anterioren Hypothalamus über dem Chiasma opticum. Den Sitz dieser inneren Uhr fand in den 1980er Jahren Michael Menaker, der mit Hilfe von radioaktiv markierten Substanzen eine Nervenbahn zeigte, die von Zellen der Retina des Auges bin zu dem suprachiasmatischen Nukleus (SCN) führte (Menaker 1988). Der zelluläre Schrittmacherprozess wird bestimmt durch „Uhr-Gene“, die für eine periodische Sekretion von Neurotransmittern verantwortlich sind. Diese Neurotransmitter wirken auf die supraventrikuläre Zone des Hypothalamus, die durch spezifische Projektionen die schlafinduzierenden Neurone des basalen Vorderhirns und des Hirnstamms erreichen. Außerdem bekommt der SCN erregende synaptische Eingänge aus dem Tractus retinohypothalamicus, die zu einer Anpassung des tatsächlichen Tag-Nacht-Verhältnisses führen (Behrends et al. 2009). Der retinale Licht-Input ist ein wichtiger „Zeitgeber“ (nach Aschoff 1965), der die zentrale Uhr mit der Umwelt synchronisiert (Kalsbeek et al. 2014).

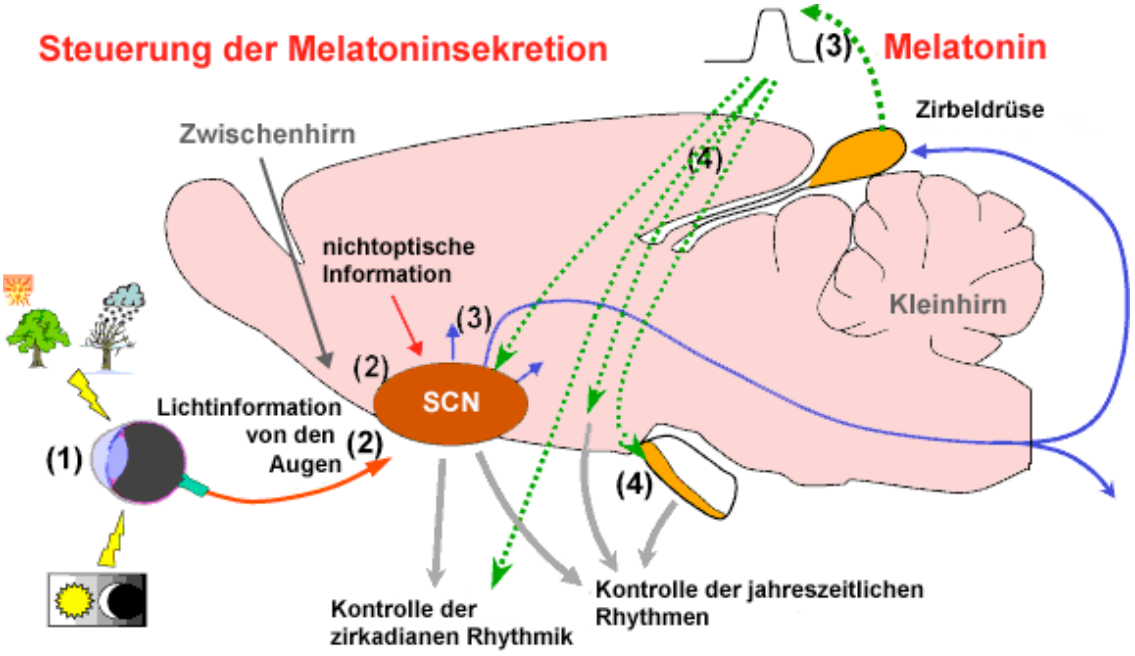

Abbildung 1: Steuerung der Melatoninsekretion nach Zverev 2005

2.2. Die zirkadiane Uhr

Die zirkadiane Uhr ist fest in den Genen aller Lebewesen gespeichert (Groos 1982). Die Faktoren BMAL1 und CLOCK sind positive Aktivatorproteine, welche jeden Morgen die *Cryptochrome- (Cry)* und *Period (Per)*-Gene anschalten. Durch Ablesen genetischer Information werden im Kern der SCN-Nervenzellen die entsprechenden Boten-RNAs (mRNAs) hergestellt, die dann im Zellplasma in die CRY- und PER-Proteine übersetzt werden. Diese bilden Komplexe, wandern im Verlaufe des Nachmittages und Abends wieder zurück in den Zellkern und blockieren durch einen negativen Feedback die Funktion von BMAL1 und CLOCK. Dadurch schaltet sich die Produktion von *Cry*- und *Per*-mRNA ab. Im Laufe der Nacht fällt die Menge an CRY und PER in der Zelle so weit ab, dass die Blockade von CLOCK und BMAL1 beendet wird und gegen Morgen eine neuer Transkriptionszyklus der *Cry*- und *Per*-Aktivierung beginnt. Dieses molekulare Maschinerie von Genaktivierung und -inhibition ist imstande einen 24-Stunden-Takt der zirkadianen Uhr zu generieren (Eichele, Oster 2008).

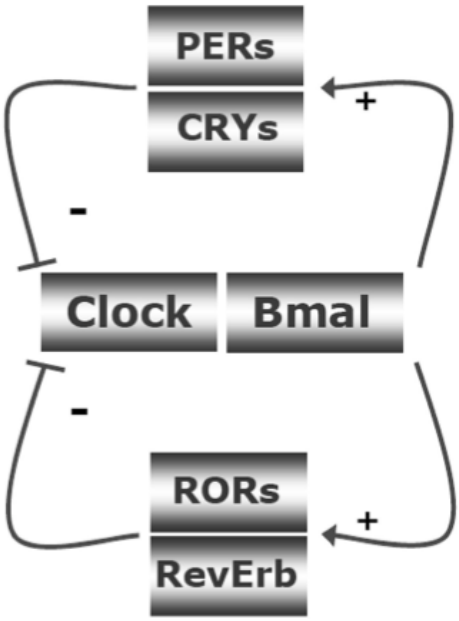

Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des molekularen Uhr Mechanismus; Kalsbeek 2014

Uhrenproteine finden sich nicht nur in der Zentraluhr des SCN. Tatsächlich enthalten (fast) alle Gewebe unseres Körpers, vor allem welche die die physiologischen Vorgänge von Ruhe/ Aktivität, Nahrungsaufnahme/ Fasten und Hormonsekretion steuern, eine genetische Ausstattung zur Bildung einer zirkadianen Uhr (Kalsbeek et al. 2014). Ein Beispiel dafür ist die Nebenniere. Die Nebenniere befindet sich oberhalb der Niere und ist ein wichtiges hormonproduzierendes Organ unseres Körpers. Sie produziert drei Arten von Hormonen, die

Kortikoide (Kortisol und Aldosteron), die Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin), sowie geringe Mengen an Sexualsteroiden (Östrogen und Testosteron). Insbesondere die Produktion der Kortikoide zeigt dabei einen ausgeprägten zirkadianen Rhythmus. Die Steuerung des Kortikoidrhythmus erfolgt durch den Hypothalamus – und damit vom SCN – über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Von der Hypophyse wird das Hormon ACTH sezerniert, welches in der Nebenniere die Produktion von Glukokortikoiden (Kortisol) stimuliert.

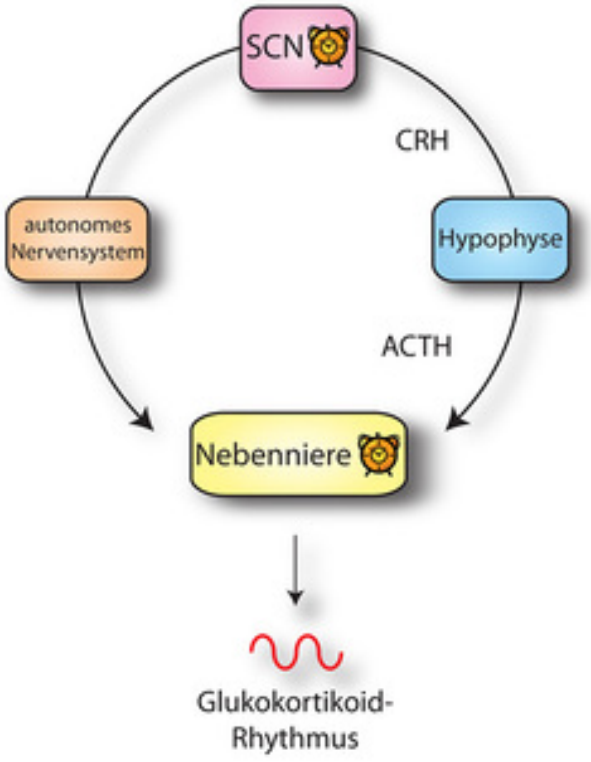

Abbildung 3

Abbildung 3 (Eichele und Oster 2008; Chronobiologie) zeigt das Zusammenwirken von SCN- und Nebennierenuhr in der Steuerung der Glukokortikoidsekretion. Der SCN reguliert die Produktion von Glukokortikoiden in der Nebenniere über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und die Sekretion von ACTH aus der Hypophyse. Gleichzeitig steuert er die Synchronisation der Nebennierenuhr über das autonome Nervensystem. Die Nebennierenuhr wiederum reguliert die Sensitivität und das Ansprechverhalten der Nebenniere für ACTH. Durch diese Synchronisierung wird ein deutlicher und robuster zirkadianer Glukokortikoidrhythmus erreicht (Eichele, Oster 2008).

2.3. Blutglukose-Homöostase

Die Blutglukose-Homöostase kann als ein Beispiel einer zirkadianen Kontrolle des Energiemetabolismus angesehen werden. Während der Aktivitätsphase/ Nahrungsaufnahme ist die Blutglukose hauptsächlich von der Nahrungsaufnahme abhängig. In der Ruhe-/ Hungerphase wird der Glukosespiegel zunehmend von der endogenen Glukoseproduktion in der Leber aufrechterhalten. In diesem Prozess unterliegt das in der Leber gebildete Glykogen einer täglichen Fluktuation um die Blutglukosewerte stabil zu halten. Diese Homöostase unterliegt auch der hypothalamischen Uhr im SCN sowie den peripheren Uhren in Leber, Pankreas, Muskulatur und dem weißen Fettgewebe (Kalsbeek et al. 2014).

2.4. 24 Stunden ..... Blutdruck, Temperatur, Kortisol, Melatonin, Leptin

1. *Blutdruck*: Nachts sinken der Blutdruck und der Puls - der Kreislauf ist hier labil. Während der Blutdruck in der zweiten Nachthälfte langsam wieder steigt, kommt der Puls erst wieder durch die körperliche Aktivität beim Aufstehen auf Touren. Auch um die Mittagszeit (gegen 13 bis 14 Uhr) wird der Kreislauf wieder labil, allerdings nicht so ausgeprägt wie in der Nacht (Zulley 2010, S. 88f).

2. *Temperatur*: Durch die Aktivität am Tage, vor allem durch Muskelspannung, Bewegung und Stoffwechselenergie wird Wärme produziert, die tagsüber zu einer geringen Erhöhung der Körpertemperatur führt. Nachts sinkt die Wärmeproduktion, aber nicht nur durch die mangelnde Aktivität sonder auch durch Hormone wie Melatonin, die wiederum durch die innere Uhr gesteuert werden. Diese Temperaturschwankungen zwischen Tag und Nacht betragen ca. 1,5°C (Zulley 2010, S. 87f).

3. *Kortisol*: In der ersten Nachthälfte ist Kortisol kaum nachweisbar, aber sobald die „biologische Mitternacht“ vorbei ist, nach 3 Uhr morgens, steigt der Kortisolspiegel, unabhängig von Schlaf oder Wachheit, bis zum Morgen deutlich an. Dieses Hormon wird direkt von der inneren Uhr gesteuert. Kortisol unterdrückt die Ausschüttung des Wachstumshormons (wird in der ersten Nachthälfte ausgeschüttet), erhöht den Blutzuckerspiegel und den Eiweißumsatz, wodurch der Stoffwechsel aktiviert wird. Auch wird das Immunsystem gehemmt, das vor allem nachts aktiv ist. Kortisol bereitet den Organismus auf das Aufwachen vor (Zulley 2010, S. 104f).

4. *Melatonin*: Dieses Hormon macht den Körper schläfrig und hält den Schlaf aufrecht. Es wird in der Zirbeldrüse gebildet und von der inneren Uhr gesteuert. Ein Einflußfaktor ist das Licht. Die Zirbeldrüse stoppt die Produktion von Melatonin sobald Licht auf das Auge fällt und über Nervenbahnen diese Information an die Zirbeldrüse geleitet wird. Ausgangssubstanz für Melatonin ist das Serotonin (Zulley 2010, S. 99f).

5. *Leptin*: Es ist ein Nachthormon und vermittelt ein Sättigungsgefühl. Sein Gegenspieler ist das Ghrelin, das ein Hungergefühl vermittelt. Beide Hormone wechseln sich im Tag-Nacht-Rhythmus ab. Sie werden auch von der inneren Uhr gesteuert, wobei aber auch z.B. der Füllungsgrad des Magens ein Einflußfaktor ist (Zulley 2010, S. 103f).

2.5 Grundlagen Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ-2

Der Typ-2-Diabetes ist eine heterogene Multisystem Erkrankung mit verschiedenartiger Verbreitung bei unterschiedlichen ethischen Gruppen, welche Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüse, die Muskulatur, Leber, Fettgewebe, Nieren und Gehirn hat. Kennzeichen dieser Erkrankung sind eine periphere Insulinresistenz, eine gestörte Regulation der hepatischen Glukoseproduktion sowie eine gestörte Betazellfunktion im Sinne einer Verminderung der Insulinsekretion. (Brunton 2016, Siegenthaler, Blum 2006, S. 83). Eine resultierende Hyperglykämie führt unbehandelt zu einer Glukosetoxizität. Solange eine Kompensation durch gesteigerte Insulinsekretion vorliegt, besteht eine kaum klinische Signifikanz. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es jedoch zu einer disproportional geringen Insulinsekretion bei hoher Nüchternglukose. Normale Insulinspiegel bei einer chronischen Hyperglykämie spiegeln eine Beta-Zell-Dysfunktion wider (Brunton 2016/ Siegenthaler, Blum 2006, S. 83f). Die metabolischen Einflüsse im Rahmen einer T2D-Erkrankung beinhalten die Veränderung der Adipokine (Zytokine der Fettzellen), eine beeinträchtigte endotheliale Funktion, subklinische Inflammation, die Erhöhung von freien Fettsäuren sowie die Entstehung einer atherogenen Dyslipidämie (Pandey et al. 2015).

2.5.1. Grundlagen Prädiabetes und Insulinresistenz

Der Prädiabetes ist die Vorstufe des Diabetes mellitus. Er ist definiert als eine erhöhte Nüchtern- und/ oder postprandiale Glukose oder ein erhöhtes HbA1c. Bei dieser Risikokonstellation besteht ein 5 - 12-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (Prabhakaran et al. 2017, S. 210).

Die Insulinresistenz ist ein erheblicher Faktor des Typ-2-Diabetes. Sie wird in verschiedenen Organen wie der Skelettmuskulatur, der Leber und dem Fettgewebe manifestiert. Der Insulinrezeptor ist eine Tyrosinkinase, welche sich selbst aktivieren kann. Eine chronische Exposition der Zellen durch Insulin kann zu einer verminderten Konzentration von runter regulierenden Faktoren führen (Zick 2001, Paz et al. 1997). Des Weiteren spielt die chronische Inflammation eine Rolle in der Pathophysiologie der Insulinresistenz (Yuan et al. 2001).

2.5.2. Ursachen für Diabetes mellitus Typ-2 - "Ominous Octet" und "Dirty Dozen"

Brunton (2016) beschrieb in seinem Review das von DeFronzo (2009) sogenannte "Ominous Octet". Hierunter verstand man alle bis dahin bekannten Gewebe im Körper, welche den Glukosestoffwechsel beeinflussen bzw. davon beeinflusst werden.

Im Fettgewebe kommt es zu einer erhöhten Lipolyse sowie einem Anstieg der freien Fettsäuren. Dieser Exzess von freien Fettsäuren führt wiederum zu einer Lipotoxizität, welche die Insulinresistenz steigert (Kashyap et. al 2003).

Zu den 3 Mechanismen der adipositasassoziierten Insulinresistenz zählen die freie Fettsäuren, welche bei der Adipositas zu einer gesteigerten Lipolyse führen. Entstehen diese vermehrt, kommt es zu einer Hemmung der hepatischen Insulinextraktion. Diese trägt wiederum zur peripheren Hyperinsulinämie bei. Als weiterer Mechanismus das TNF alpha, welches die insulinstimulierte Glukoseaufnahme hemmt und indirekt die Lipolyse stimuliert. Der 3. Mechanismus ist das Leptin, ein Protein, das von Fettzellen synthetisiert und sezerniert wird und eine große Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme spielt. Leptin wird bei einer Adipositas stark überexprimiert (Siegenthaler, Blum 2006, S. 85f).

Im Darm aktiviert das Inkretin-Hormon Glukakogon-like-Peptid 1 die Rezeptoren der Betazellen. Es kommt hierdurch zu einer Stimulation der Insulinausscheidung bei steigenden Plasmaglukosespiegeln (Drucker 2006). Gleichzeitig reduziert es die Glukagon-Sekretion der Alphazellen des Pankreas und verzögert die Magenentleerung. Bei T2D kommt es zu einem reduzierten Effekt des Inkretinhormons, welche die verminderte Sekretion oder Effizienz des Hormons widerspiegelt (Kahn et al. 2014, Nauck et al. 2011).

Glukokortikoide führen zur Steigerung der Glukoneogenese in Leber und Nieren, verstärken die Proteolyse, was zu einer vermehrten Bereitstellung von Aminosäuren für die Glukoneogenese führt und steigern die Glykogensynthese. Ein Überangebot an

Glukokortikoiden führt zu einer gestörten Glukosetoleranz bzw. zu dem sog. Steroiddiabetes und zu einer katabolen Stoffwechsellage (Siegenthaler, Blum 2006, S. 87f).

Bei T2D bestehen höhere Glukagon-Spiegel. Glukagon wird durch die Alpha-Zellen des Pankreas sezerniert und ist der "Gegenspieler" vom Insulin. Es erhöht die hepatische Glukoseproduktion und stellt somit die Glukoseversorgung für das Gehirn sicher (Dunning et. al 2007, Baron et al. 1987). Beim T2D wird im Rahmen der erhöhten Glukagonproduktion eine Alphazell-Dysfunktion als Schlüsselbeitrag der Nüchter-Hyperglykämie vermutet (Pillay et al. 2013).

Die Beta-Zell-Dysfunktion beeinflusst den Beginn und Progress der Diabetes-Erkrankungen (T1D und T2D) (Quan et al. 2013). Amylin welches von den Beta-Zellen zusammen mit Insulin sezerniert wird, unterdrückt die Glukagon-Sekretion in den Alpha-Zellen. Wenn die Beta-Zell-Funktion eingeschränkt ist, kommt es nicht nur zu einer erniedrigten Insulin-Sekretion, sondern auch zu einer sinkenden Amylin-Sekretion, welche zu einer Hyperglykämie führt (Pillay et al. 2013, Martin 2006).

Die Nieren "filtern" Glukose über den Natrium-Glukose Kotransporter 2. Es wird davon ausgegangen, das es beim T2D zu einer Überexpression dieses Transporters mit zusätzlicher Erhöhung des Schwellenwertes für die Glukoseausscheidung kommt. Dies führt zu einer erhöhten Rückresorption von Glukose bei steigenden Glukosewerten (DeFronzo et al. 2013, Wilding et al. 2014).

Im Gehirn führt eine Insulinresistenz des Hypothalamus zu einer Unterbrechung der Aufrechterhaltung einer Glukose-Homöostase (Obici et al. 2002, Matsuda et al. 1999).

Dieses "Ominous Octet" wurde durch Kalra et al. (2013) zu einem "Dirty Dozen" erweitert. Hierzu zählen noch die Katecholamine, welche zur Regulation der kardiovaskulären und metabolischen Homöostase beitragen (Kalra et al. 2013, Christensen 1979). Adrenalin und Noradrenalin stimulieren die Glykogenolyse, Glukoneogenese, Lipolyse und Proteolyse und sind dadurch direkte Antagonisten des Insulins im Stoffwechsel. Außerdem hemmen sie die Insulinsekretion der Betazellen (Siegenthaler, Blum 2006, S. 87f). Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind mit einem erhöhten Risiko für Diabetes und eine Insulinresistenz vergesellschaftet. Das Renin-Angiotensin-System ist bekannt für seine Effekte auf die Insulinresistenz und die mit T2D assoziierten Komorbiditäten (Scragg et al. 2004, Ribeiro-Oliveira et al. 2008). Ein weiterer Zusammenhang besteht mit Testosteron. Ein erniedrigter Testosteron-Spiegel führt zu einer höheren Prävalenz eines metabolischen Syndroms (Pitteloud et al. 2005).

2.6. Chronische Komplikationen beim Diabetes mellitus

Diabetes ist assoziiert mit diversen akuten und chronischen Komplikationen. Während akute Komplikationen als schwankende Glukosewerte eine meist direkte Intervention benötigen, zeigen sich die chronischen Komplikationen erst im Verlauf der Erkrankung und können sich unterschiedlich manifestieren (Ali et al. 2017, S. 210).

Auslöser dieser Komplikationen ist die chronische Hyperglykämie und die mangelnde zelluläre Insulinwirkung. Die pathologischen Mechanismen für die Veränderung in den verschiedenen Organen beinhalten u.a. die Bildung sog. „Advanced Glycosylation (End)products“ (AGE oder AGP), den oxidativen Stress, eine Aktivierung der Proteinkinase C, eine Stimulierung des Sorbitolstoffwechselweges und eine vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren. Diese Wachstumsfaktoren können u.a. die Zellproliferation und die Gewebesklerosierung fördern.“ (Siegenthaler, Blum 2006, S. 97).

Die nichtenzymatische Glykierung von Proteinen kann zu einer Dysfunktion von Organen führen. Durch diese Glykierung wird das Protein und dadurch seine Funktion verändert. Die Bildung von AGE wird durch eine Hyperglykämie hervorgerufen und durch oxidativen Stress begünstigt. AGE führen zu einer Kollagenquervernetzung, zur Makrophagenaktivierung und einer kovalenten Bindung von Lipoproteinen. Strukturelle Auswirkungen betreffen insbesondere langlebige Proteine, wie z.B. Basalmembrankollagen, Komponenten der extrazellulären Matrix, die Augenlinse oder die Myeloproteine der Nerven. Nichtenzymatischen Glykierungsprodukte treten auch als Folge normaler Alterungsprozesse auf; sie sind aber beim Diabetes abhängig vom Ausmaß und der Dauer der Hyperglykämie. Der oxidative Stress und oxidative Gewebeschäden sind Endpunkte chronischer Erkrankungen wie der Arteriosklerose und des Diabetes. Intrazellulärer oxidativer Stress bewirkt eine Oxidation der Glukose sowie eine Produktion reaktiver Stoffwechselprodukte, die mit intrazellulären Proteinen interagieren. Eine Aktivierung der Proteinkinase C führt über die Steigerung des Diacylglycerol-Spiegels zu einer vermehrten Produktion von Zytokinen und einer verstärkten Kontraktilität, Permeabilität und Zellproliferation von Gefäße, was wiederum in Zusammenhang steht mit Gefäßanomalien in Retina, Herz und Nieren. Die Prädilektionsstellen der diabetischen Langzeitfolgen sind insulinabhängige Gewebe wie Nierenglomeruli, Retina, Augenlinse und Nerven. In diesen Geweben wird vermehrt Sorbit gebildet, was die intrazellulären Redoxverhältnisse verschieben, den Energiestoffwechsel stören und die Proteinkinase C aktivieren kann. Eine Hypoxie und auch Wachstumsfaktoren können zu einer retinalen Neovaskularisation führen (Siegenthaler, Blum 2006, S. 99f).

2.6.1. Mikroangiopathische Komplikationen

- Diabetische Retinopathie und Makulopathie: Diese Erkrankung ist diabetsspezifisch; sie hängt vor allem von der langfristigen Blutzuckereinstellung ab. Hypertonie und Rauchen fördern zusätzlich die Progession. Auch der Katarakt sowie das Glaukom sind vergesellschaftet mit einer diabetischen Erkrankung. Das Risiko einer Sehbehinderung und Erblindung ist erheblich (Ali et al. 2017, S. 210, Siegenthaler, Blum 2006, S. 98f).
- Diabetische Nephropatie: Sie ist durch Albuminurie, Proteinurie, Hypertonie und eine fortschreitende Niereninsuffizienz bei einer Glomerulosklerose gekennzeichnet. Anfangs stehen hyperglykämiebedingte Störungen im Vordergrund, wie Erhöhung des intraglomerulären Filtrationsdrucks und Verdickung der Basalmembran; der darauf folgende Funktionsverlust der Nieren wird vor allem durch Hypertonie und eiweißreiche Kost gefördert (Siegenthaler, Blum 2006, S. 98f).
- Diabetische Neuropathie: Dieser Begriff umfasst diabetesbedingte Störungen des peripheren sensomotorischen und des autonomen Nervensystems. Bei den sensomotorischen Störungen sind vor allem die unteren Extremitäten betroffen mit Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen. Die typisch strumpfförmigen Muster lassen sich nicht Innervationsgebieten zuordnen. Typisch für die autonome Neuropathie sind Ruhetachykardie, orthostatische Hypotonie, Magenentleerungsstörungen, Motilitätsstörungen distaler Darmabschnitte mit Obstipation oder Diarrhö, erektile Dysfunktion sowie Blasenentleerungsstörungen mit Restharn nach Miktion (Siegenthaler, Blum 2006, S. 98f). Aber auch eine Komorbidität mit depressiven Erkrankungen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz bestehen bei einer diabetischen Grunderkrankung (Ali et al. 2017, S. 210, Gregg et al. 2012; Gregg et al. 2014; Gregg et al.2016).
- Diabetischer Fuss: Druckläsionen, Infektionen, Gangrän, Ulzera und Osteoarthropathien an den Füßen sind Symptome des diabetische Fußsyndrom. Begünstigt durch die diabetische Neuropathie können Druckläsionen entstehen, die Innervationsstörungen führen zu trockener Haut, welche Rhagedenbildung und eine pathologische Keimbesiedelung begünstigt (Siegenthaler, Blum 2006, S. 98f). Neben den Wundheilungsstörungen und dem Risiko eines Wundinfektes besteht die grosse Gefahr einer Amputation (Ali et al. 2017, S. 210, Gregg et al. 2012; Gregg et al. 2014; Gregg et al.2016).

2.6.2. Diabetische Makroangiopathie

Hier sind vor allem die koronare Herzkrankheit zu nennen wie auch die zerebrale und periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Bei Typ-2-Diabetikern sind die pathologischen Veränderungen an den Gefäßen (Arteriosklerose) beschleunigt und stärker ausgeprägt als bei den Nichtdiabetikern und somit die Auswirkungen der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie. Zusätzlich ist häufig der Zigarettenkonsum verstärkt vertreten.

Zu den pathogenetischen Grundlage der diabetischen Makroangiopathie zählen vor allem die endotheliale Dysfunktion, die Oxidation von Lipoproteinen und die Dysfunktion der NO-Synthase.

Bei Diabetikern ist die antikoagulatorische und fibinolytische Reserve soweit vermindert, das es zu einer vermehrten Wechselwirkung zwischen Gefäßwand und Blutzellen kommen kann.

Das oxidierte LDL (oxLDL) wird als wichtiger Faktor bei der Auslösung und Progression von Arteriosklerose angesehen. Vor alle Typ-2-Diabetiker bilden hohe Antikörpertiter gegen oxLDL als Zeichen einer Autoimmunreaktion.

Die NO-Synthase ist ein Enzym der Thrombozyten zur Synthese von Stickstoffmonoxid (NO). Die Aktivität dieses Enzyms ist bei Diabetikern signifikant reduziert. NO hemmt die Aktivierung von Blutplättchen. Eine Verminderung dieses Enzyms spielt eine wichtige Rolle bei diabetischen Gefäßkomplikationen (Siegenthaler, Blum 2006, S. 101f).

2.7. Störfaktoren der zirkadianen Rhythmik - Schichtarbeit und Jet-Lag

Schichtarbeit bzw. Nachtdienst und der sog. Jet-Lag sind die größten Störfaktoren einer gesunden zirkadianen Rhythmik. Äußere Zeitgeber wie Tageslicht und soziale Kontakte synchronisieren die innere Uhr, die bei Nachtschichtlern genauso tickt, wie am Tage Arbeitende, aber da sie tagsüber schlafen, leben sie gegen die innere Uhr: es wird Nachts gearbeitet, wenn der Organismus eigentlich auf Schlaf geschaltet ist, tagsüber wird geschlafen, wenn dieser eigentlich aktiv sein sollte (Zulley, Knab 2009, S. 170f).

Jet-Lag oder auch „jet-bedingter Zeitabstand“ tritt vor allem auf, wenn mehr als zwei Zeitzonen überflogen wurden. Ursache hierfür ist Abstand (lag) zwischen der biologischen Zeit vom Abflugort und Landung. Der Unterschied zwischen Schichtarbeit und Jet-Lag ist, dass beim Jet-Lag die neue Umwelt zeitlich konstant bleibt, d.h. das alle äußerlichen Zeitgeber gleichmäßig wirken (Zulley, Knab 2009, S. 175f).

Der stärkste Beweis für einen Zusammenhang zwischen zirkadianen Störungen und Diabetes mellitus Typ-2 kommt von epidemiologischen Studien mit Schichtarbeitern, die eine hohe Inzidenz für Typ-2-Diabetes zeigen. Diese Studien deuten außerdem an, das Individuen mit Schlafstörungen bzw. Schlafdefiziten auch ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes haben.

Genomweite Studien (Manolio et al. 2010) haben einen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen in zirkadianen Schlüsselgenen und einer erhöhten Anfälligkeit für Typ-2-Diabetes demonstriert. Zum Beispiel ist eine Variation einer Schlüsselkomponente von Cry2 assoziiert mit erhöhten Glukosewerten und einem Rückgang der Beta-Zell-Funktion. Auch haben diese Studien eine Verbindung identifiziert zwischen einer Variation im Melatonin-Rezeptor 2 und dem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes und beeinträchtigter Beta-Zell-Funktion. Diese genetische Verbindung zwischen dem Rezeptor und der Beta-Zell-Fehlfunktion impliziert eine wichtige Rolle für Melatonin in der Regulation der Beta-Zell-Funktion beim Menschen (Rakshit et al. 2014).

2.8. Möglichkeiten der Prävention

Die Prävalenz und die Inzidenz des Typ-2-Diabetes hat in den letzten Jahrzehnten rapide zugenommen und nimmt heute bereits das Ausmaß einer weltweiten Epidemie an. Parallel dazu steigt die Prävalenz für Übergewicht in sich entwickelnden Ländern. Viele Studien befassen sich mit diesem Problem und suchen nach Präventionsmöglichkeiten.

Bereits im Stadium des Prä-Diabetes beginnen mikro- und makrovaskuläre Schäden, die wiederum assoziiert sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Prävention beginnt bei der Suche nach den Risikofaktoren und ist die Vermeidung dieser soweit es möglich ist. Dabei sollte bei den Interventionsstrategien Geschlecht, Alter, ethnische, geographische und kulturelle Hintergründe für eine bessere Compliance mit einbezogen werden. Bei der Intervention handelt es sich um sog. Lifestyle Modifikationen, was eine intensive Änderung der Lebensweise bezüglich Ernährung und Bewegung bedeutet (Mc Lellan et al. 2014).

2.8.1. Prä-Diabetes / Diabetes mellitus

1. Körperliches Training: durch körperliche Aktivität wird die Insulinempfindlichkeit verbessert. Es kommt zur Steigerung des Glucosetransports und der Glykogensynthetase-Aktivität. Hervorgerufen wird dies z.B. in der Skelettmuskulatur durch eine lokale Freisetzung von Bradykinin, das die Glucoseaufnahme stimuliert.

2. Gewichtsreduktion: es kommt zu einer wesentlichen Verbesserung des Blutzuckereinstellung und Insulinresistenz vor allem bei einer Reduktion der intraabdominalen Fettdepots (Siegenthaler, Blum 2006, S. 86).

3. Ernährung: Die Verwestlichung des heutigen Lebensstils ist charakterisiert durch eine Abnahme der Aktivität (Bewegung) und einem Essverhalten mit einem hohen Anteil an gehärteten Fetten, raffiniertem Getreide und rotem Fleisch. Hier besteht ein großer Zusammenhang mit Übergewicht, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen.

Zusammengenommen kann gesagt werden, das durch ein körperliches Training, das wiederum eine Gewichtsreduktion begünstig, und eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten zu einer Reduktion des Diabetes Risikos führen. Die Studie von McLellan (et al.) konnte bereits belegen, das eine Diät, ein körperliches Training oder die Kombination aus beiden zu einer respektiven Abnahme des Diabetes-Risikos führte. Wobei die Gewichtsreduktion den größten Effekt zeigte (Mc Lellan et al. 2014).

2.8.2. Schichtarbeit

1. *Altersgrenze*: Da die Flexibilität des zirkadianen Systems mit dem Alter abnimmt, im Schnitt ab vierzig Jahren, wird Schichtarbeit damit immer schwieriger. Aber auch die Anzahl der Arbeitsjahre spielt eine Rolle: damit die inneren Rhythmen eine Chance haben, sich wieder an einen normalen Takt zu gewöhnen, sollten nur wenige Arbeitsjahre im Schichtdienst geleistet werden.

2. *Vorerkrankungen*: Bei verschiedenen Erkrankungen wird vor allem von Arbeitsmedizinern von Schichtarbeit abgeraten. Dazu gehören Magen-Darm-Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leber- und Schilddrüsen-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Epilepsie und psychische Erkrankungen. Auch bereits vorhandene Schlafstörungen sind eine Kontraindikation für Schicht- bzw. Nachtarbeit.

3. *Schichtplanung*: Mit Hilfe chronobiologischer Erkenntnisse kann ein Schichtplan so konstruiert werden, dass eine möglichst geringe Belastung für den Körper entsteht. Zum Beispiel ist die Kompensation einer einzelnen Nacht einfacher, als mehrere Nachtschichten. Auch sollten Wechselschichten immer nach vorne rotieren: Früh - Spät - Nacht, dadurch kommt es nicht zu einer Verkürzung des inneren Rhythmus (Zulley, Knab 2009, S. 171ff).

2.9. Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid ist das kleinste Signalmolekül, welches durch 3 Isoformen einer NO-Synthase produziert wird. Es hat grosse Bedeutung bei der Neurotransmission und dem Gefässtonus sowie immunmodulatorsicher Prozesse (Förstermann et al. 2012).

2.9.1. Physiologische Effekte von NO

Durch eNOS synthetisiertes NO führt zu einer Vasodilatation sowie Hemmung der Thrombozyten-Aggregation und Adhäsion an der Gefässwand. Des Weiteren kann es die Leukozyten-Adhäsion verhindern und die durch Inflammation hervorgerufene Apoptose von endothelialen Zellen unterdrücken. Dies bedeutet ein Schutz gegen Atherosklerose. NO verhindert auch die Proliferation von Gefässmuskelzellen, welches indirekt ein Schutz vor Bindegewebsplaques bedeutet (Förstermann et al. 2012).

NO aktiviert die Guanylatcyclase der glatten Gefäßmuskulatur. Diese führt zu einer Erhöhung des zyklischen GMP und dadurch zu einer Erniedrigung der intrazellulären Kalzium-Konzentration. Das zyklische GMP ist als ein Second Messenger für viele biologische Effekte des NO verantwortlich. Gesteigert wird die Sekretion von NO zum Beispiel durch eine verstärkte Spannung in den Gefäßen auf Grund eines erhöhten Blutflusses. Als ein guter Stimulus für die NO-Produktion ist die körperliche (sportliche) Betätigung anzusehen (Böger et al. 1996).

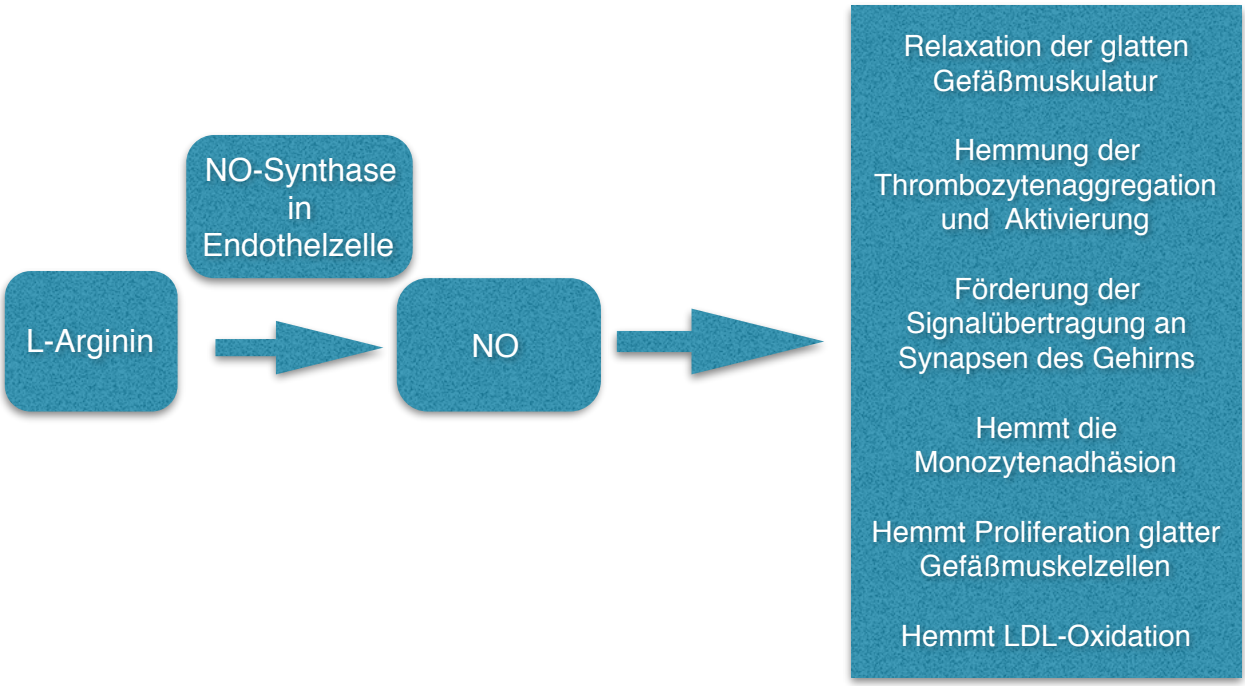

Abbildung 4: Eigene Darstellung nach Böger und Rassow et al. 2008: Entstehung und Wirkung von NO

2.9.2. NO-Synthasen: Regulation und Funktion

Die NO-Synthase ist ein Häm-enthaltendes Enzym mit einer der Cytochrome P-450 Reduktase ähnlichen Sequenz. Es gibt verschiedene Isoformen der NOS, zwei konstitutive und eine induzierbare Isoform. Die endotheliale Isoform (eNOS) ist konstitutiv und war die erste der drei entdeckten Isoformen. Im zentralen und peripheren Nervensystem befindet sich die nNOS als zweite konstitutive Isoform. Die induzierbare iNOS ist eine durch das Immunsystem aktivierte Isoform (Moncada et al. 1997).

NOS 1 = nNOS	NOS 2 = iNOS	NOS 3 = eNOS
neuronal = im Nervengewebe gebildet	induzierbar = vor allem im Immunsystem aktiv, hier vor allem in aktivierten Makrophagen gebildet	endothelial = in Endothel gebildet, aber auch z.B. in Kardiomyozyten
konstitutiv (permanent exprimiert)	induzierbar (unter pathophysiologischen Bedingungen gebildet)	konstitutiv (permanent exprimiert)
im ZNS und PNS als Neurotransmitter	wird bei host defence und immunologischen Reaktionen produziert	Gefäß-Homöostase, in Kardiomyozyten und Skelettmuskelzellen als Modulator des zellulären Sauerstoff-verbrauchs

Tabelle 1: Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase nach Drexler et al. 2003 (S. 12 ff)

2.10. Die Rolle von NO in der Entstehung von Atherosklerose

Der Mangel an NO führt neben einer verringerten vasodilatatorischen Kapazität zu pathogenetischen Prozessen, die nicht nur zur Entstehung, sondern auch dem Progress der Atherosklerose beitragen (Böger et al. 1996). Ist die biologisch aktive Form des NO verringert, führt dies unter anderem zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation am atherosklerotisch veränderten Endothel (Sneddon et al. 1988) und einer erhöhten Adhäsion von Leukozyten (Kubes et al. 1991), welche wiederum für pathophysiologische Veränderungen in der Gefäßwand verantwortlich gemacht werden. Dazu zählen die Oxidation von LDL (Steinbrecher 1988), die Bildung von Schaumzellen (Stary et al. 1994) und die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (Mantovani et al. 1992) . Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperchlesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum zeigen eine Unfähigkeit des Endothels eine adäquate Menge an bioaktivem NO zu produzieren und dementsprechend eine NO-induzierte Vasodilatation zu aktivieren (Förstermann et al. 2012).

2.11. L-Arginin, ADMA, SDMA und Homoarginin

L-Arginin ist eine semiessenzielle und basische Aminosäure, deren Funktion als Proteinbaustein auch eine Beteiligung an zahlreichen Stoffwechselwegen ist. Als Vorstufe des gasförmigen Neurotransmitters Stickstoffmonoxid ist es an der Endothelfunktion, Regulation des Gefäßtonus, Vasodilatation, Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen beteiligt. Es dient der Ammoniak-Entgiftung, welche zusammen mit Ornithin, Citrullin und Asparaginsäure im Harnstoff-Zyklus stattfindet. Die Immunkompetenz wird durch das Mediatormolekül NO gesteigert, indem es zu einer Steigerung der lymphozytären Mitogenese und zytolytischen Kapazität von NK-Zellen und Makrophagen kommt. Zur Neurotransmission im ZNS kommt es auch durch das Mediatormolekül NO. L-Arginin hat eine endokrin - sekretagoge Wirkung durch die Freisetzung von Insulin, Katecholaminen, Glukagon und Wachstumshormonen sowie eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität. Weitere Aufgaben von L-Arginin sind die Kollagensynthese, Polyaminsynthese, Biosynthese von Kreatinin und die Proteinbiosynthese in der Leber (Gröber 2006, S. 188).

L-Arginin ist eine Aminosäure deren Biosynthese ausgehend von Glutaminsäure stattfindet. Durch die Reduktion von Glutaminsäure entsteht die Glutamin-gamma-aldehydsäure. Diese wird durch Transaminierung zur Ornithin, das mit Aminocarbonyl-Phosphat zu Citrullin und durch eine weitere Transaminierung Arginin liefert (Lübke et al. 1975, S. 18 - 19).

ADMA und SDMA sind die natürlich vorkommenden Methylderivate von L-Arginin. ADMA kann die NOS kompetitiv hemmen, SDMA ist inaktiv, d.h. es bewirkt keine Hemmung der NO-Synthese, verhindert aber die zelluläre Aufnahme von L-Arginin indem es einen wichtigen Arginin-Transporter in der Zellmembran inhibiert. ADMA und SDMA unterscheiden sich durch die Lokalisation der Methylgruppe am Stickstoffatom (Böger 2003 und Bahls et al. 2015).

Homoarginin ist eine essentielle Aminosäure und ein Analogon des Arginin. Hohe Konzentrationen an Homoarginin sind assoziiert mit höherer endothelialer Funktion, eine erniedrigte Serumkonzentration ist assoziiert mit einer renalen Dysfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sowie Mortalität. Homoarginin wirkt inhibierend auf die Arginase 1 und 2, welche ein Enzym des Harnstoffzyklus ist. Arginase sorgt für den Abbau von Arginin, welches wesentlicher Bestandteil des Stickstoffmetabolismus ist. Durch eine Homoarginin gesteuerte Arginase-Inhibition kommt es zu einer Akkumulation von Arginin und dadurch zu einer Erhöhung der NO-Synthese (Tommasi et al. 2018).

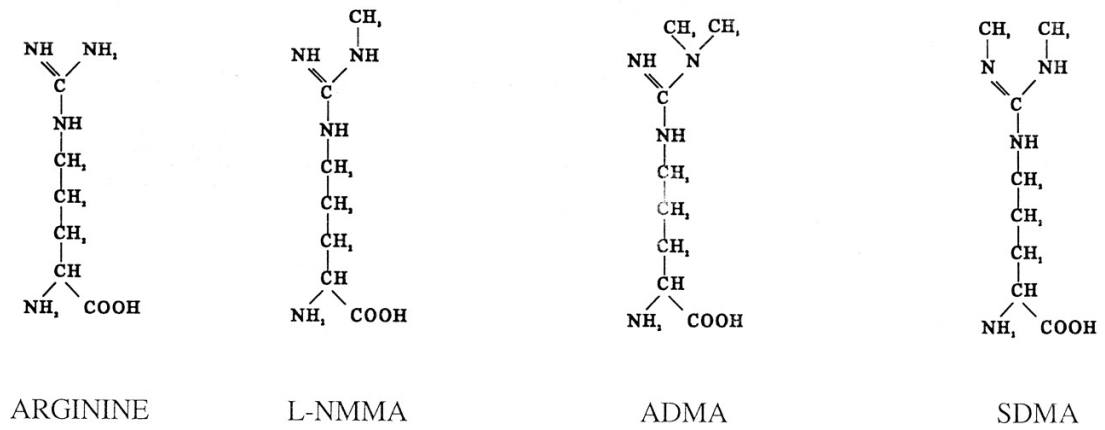

Abbildung 5: Strukturformeln von L-Arginin, L-NMMA ("Methylarginin"), ADMA und SDMA Die terminale Guanidin-Stickstoff-Gruppe am L-Arginin wird beim ADMA durch 2 Methylgruppen ersetzt. (Leiper J., Vallance P. 1999)

2.11.1. Effekte von ADMA und SDMA

ADMA und SDMA sind sog. Marker der endothelialen Dysfunktion. Sie wurden bei zahlreichen metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen mit einer erhöhten Plasmakonzentration nachgewiesen. Dadurch sind sie gute prädiktive Marker für die kardiovaskuläre Mortalität z. B. bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Es kann davon ausgegangen werden, dass erhöhte Plasmawerte des ADMA eine erhöhte endotheliale Konzentration von ADMA widerspiegeln (Pope et al. 2009).

Es konnte gezeigt werden, dass die ADMA-Plasmakonzentration bereits erhöht ist, wenn noch keine klinischen Symptome einer Gefäßerkrankung oder histopathologisch arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand nachweisbar sind. In einer Studie von Miyazaki et al. (1999) fanden sich signifikante Beziehungen zwischen ADMA und dem Lebensalter, der Glukosetoleranz und dem mittleren arteriellen Blutdruck. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Höhe der ADMA-Konzentration signifikant mit der Dicke der Intima/ Media in der A. carotis korreliert (Böger 2003). Die Studie von Lin et al. (2002) konnte erhöhte ADMA-Konzentrationen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Insulinresistenz nachweisen. Gleichzeitig konnte im Tierversuch eine erniedrigte DDAH-Konzentration bei erhöhtem ADMA-Wert festgestellt werden.

In einer Studie von Bahls et al. (2015) konnte gezeigt werden, dass vor allem die Serumkonzentrationen von SDMA in einem positivem Zusammenhang mit Atherosklerose stehen.

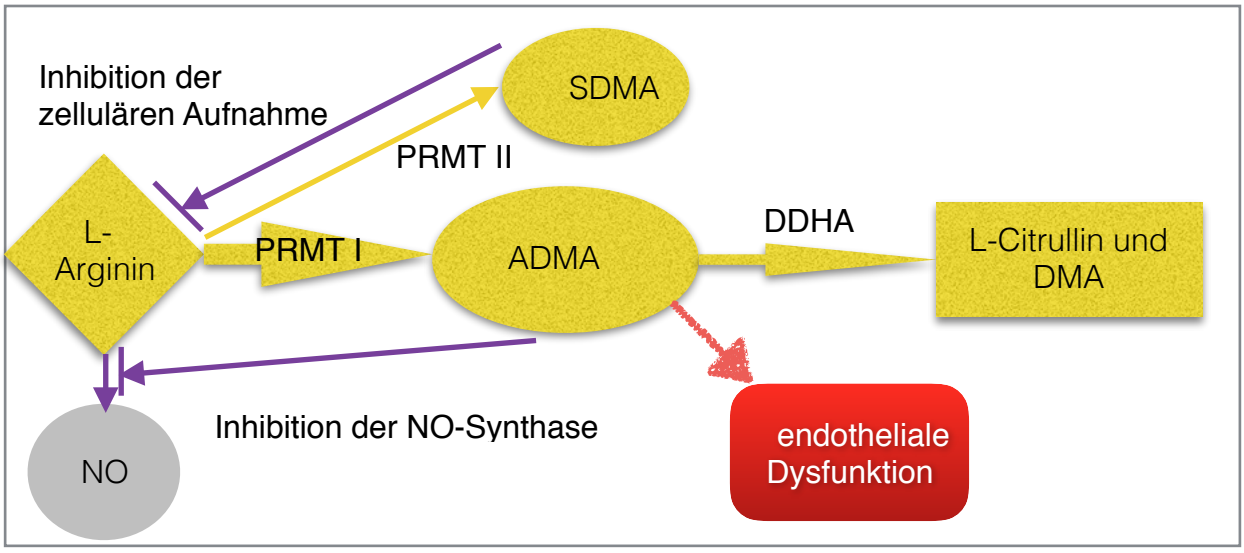

Abbildung 6 Eigene Darstellung nach Rajapakse et al. (2013) und Nicholson et al. (2009): L-Arginin ist notwendig für die NO-Synthese, welche durch ADMA gehemmt werden kann. ADMA entsteht durch Proteolyse des L-Arginin und wird durch DDHA zu L-Citrullin und DMA hydrolysiert. Niedrige DDHA-Spiegel bedeuten einen Anstieg des ADMA und damit endotheliale Dysfunktion. SDMA kann die NO-Synthase nicht hemmen, aber die zelluläre Aufnahme von L-Arginin.

2.11.2. ADMA-Abbau

Die Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) ist ein ADMA-abbauendes Enzym. Es baut ADMA zu L-Citrullin und Dimethylamin ab. ADMA und SDMA werden über den Harn ausgeschieden. In einer Publikation von Vallance et al. (1992) wurde berichtet, das Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erhöhte Plasmakonzentrationen von ADMA und SDMA aufweisen. Die experimentale Hemmung von DDAH kann eine konzentrationsabhängige Konstriktion isolierter Arteriensegmente bewirken, welche durch das L-Arginin wieder aufgehoben werden kann. Dies zeigt, das die Regulation der intrazellulären ADMA-Konzentration durch die DDAH-Aktivität zu einer NO-Bildung führt. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass ADMA durch den normalen proteolytischen Eiweißumsatz freigesetzt wird. Eine Akkumulation wird durch die renale Exkretion und durch eine hydrolytische Spaltung durch DDAH verhindert. Somit können Änderungen in der Nierenfunktion sowie der DDAH-Aktivität zu einem ADMA-Anstieg führen (Böger 2003, Teelink et al. 2009).

2.12. Wirkung von Insulin und Diabetes mellitus auf den L-Arginin - NO Stoffwechsel

In der Studie von Rajapakse et al. (2013) wurde nachgewiesen, dass Insulin den L-Arginin - NO Stoffwechselweg aktivieren kann. Es wurde gezeigt, das Insulin die Aufnahme von L-Arginin in die Endothelzellen, über eine stärkere Expression des CAT-1 (cationic amino acid transporter-1), erhöht. Somit kann Insulin eine Vasodilatation durch die Aktivierung des L-Arginin - NO Stoffwechselweges induzieren. Dadurch ist es möglich, dass eine Insulinresistenz zu einer abnormalen Insulin-vermittelten Regulation des L-Arginin Transports führt, welche kardiovaskulären Erkrankungen zur Folge haben kann (Rajapakse et al. 2013). Auch ist bekannt, dass Diabetes mellitus die endotheliale NO-Synthase Aktivität beeinträchtigt und dadurch die Verfügbarkeit von NO herabsetzt, was wiederum zu einer endothelialen Dysfunktion, Entzündungsprozessen, oxidativem Stress sowie einer erhöhten Thrombozytenaggregation führt. Das Gefäßendothel reguliert den Gefäßtonus über verschiedene vasoaktive Substanzen und vor allem über NO. Verändert werden diese Funktionen durch Erkrankungen wie Hyperglykämie, Insulinresistenz und erhöhte Cholesterinwerte, welche die Senkung von NO und dadurch eine gestörte endotheliale Funktion zu Folge haben. Ein wesentlicher Marker dieser durch Diabetes verursachten endothelialen Dysfunktion ist das ADMA (Tousoulis et al. 2013). Die Studie von May et al. (2014) befasste sich mit dem direkten Zusammenhang von endothelialer Dysfunktion, Insulinresistenz und dem NO-Synthase Inhibitor ADMA. Dabei wurde davon ausgegangen, dass es zu einer erniedrigten DDAH Aktivität durch eine erhöhte Glukosekonzentration kommt. Die wesentlichen Gene des ADMA Stoffwechsels werden im Fettgewebe exprimiert, was nach May et al. (2014) darauf hinweist, dass eine Erhöhung der Plasmaglukose oder eine Änderung der Insulinsensitivität zu eine ADMA Konzentrationsänderung führt. Es wurde gezeigt, dass die Konzentration von zirkulierendem ADMA bei übergewichtigen Patienten signifikant erhöht ist. Ausserdem wurde nachgewiesen, dass Patienten mit der höchsten ADMA Plasmakonzentration die niedrigste Glukosetoleranz aufweisen (May et al. 2014).

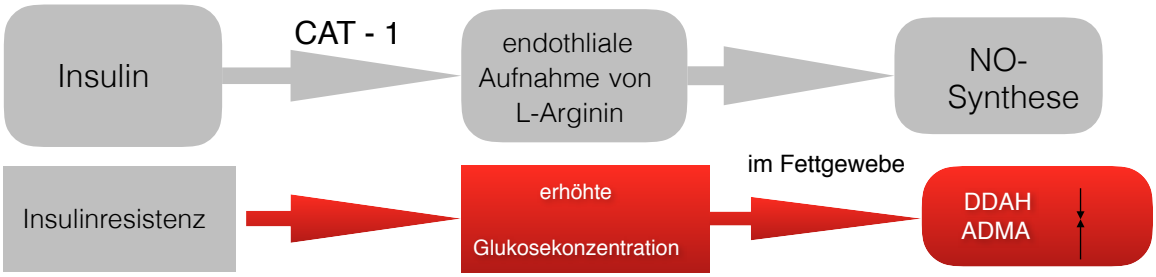

Abbildung 7 Eigene Darstellung nach May et al. (2014): Zusammenhang zwischen Insulin und dem L-Arginin - NO Stoffwechsel, Insulinresistenz und dessen Auswirkung.

3. Material und Methoden

3.1. Selektion der Probanden - Auswahlkriterien

Einschluss-Kriterien der Studie

- Männer und Frauen über 18 Jahre
- Studienteilnehmer müssen in der Lage sein, den Informed Consent zu verstehen und persönlich zu unterschreiben
- Nachtschicht-Arbeiter mit mindestens 4 Nachtschichten pro Monat, während der Studie, regelmäßige Nachtschicht-Arbeit in den letzten 6 Monaten
- unterschriebener Informed Consent
- kooperative und verfügbare Studienteilnahme

Ausschluss-Kriterien der Studie

- Schwangerschaft und Stillen
- somatische oder psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese; Erkrankungen, die eine erfolgreiche Beendigung der Studie behindern
- jede Behinderung, ophthalmologische oder Hauterkrankung, die eine Intervention unmöglich machen (Sport)
- Einnahme von Melatonin bis 4 Wochen vor dem Einschluss in die Studie
- Langstreckenflüge über mehr als 3 Zeitzonen bis 4 Wochen vor dem Einschluss in die Studie
- Konsum von mehr als 750 mg Koffein pro Tag
- Spende von Blut und Blutprodukten bis 60 Tage vor dem Einschluss in die Studie

3.1.1. Restriktionen

- 12 Stunden vor den Visiten 1 - 3 muss gefastet werden, da ein OGTT gemacht wird.
- Alkohol, koffein- und xanthinhaltige Produkte dürfen ab 48 Stunden vor den Visiten 1 - 3 und während der Visiten nicht konsumiert werden,
- Bis 4 Wochen vor und während der Studie sollen eine bestehende Diät oder die üblichen sportlichen Betätigungen nicht geändert werden (Böger et al. Studienprotokoll 2014).

3.2. Studienablauf

Für die teilnehmende Probanden betrug die jeweilige Studiendauer im allgemeinen 6 Monate. Vor der eigentlichen Teilnahme an der Studie wurden die Probanden zu einem Screening eingeladen. Bei diesem Screening - Termin wurden die Teilnehmer über den Inhalt und Ablauf

der Studie informiert (Informed Consent). Nach dem Unterzeichnen der Einwilligungserklärung fand eine Blutentnahme und ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) statt. Es wurden die Vitalparameter und Größe, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang gemessen. Bei gebärfähigen Frauen wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest und bei postmenopausalen Frauen eine FSH-Bestimmng gemacht. Nach der Screening-Visite wurden die Ergebnisse der Blutuntersuchung und des oGTT an die Studienärzte weitergeleitet. Erfüllten die Probanden die Einschlusskriterien, wurden sie zur ersten stationären Phase eingeladen. Die Randomisierung erfolgte nach dem Screening und schloss die Wünsche und Vorstellungen der Probanden mit ein.

Die Studie beinhaltete insgesamt 3 ambulante und 3 stationäre Visiten, die nach Bedarf auch zusammengelegt werden konnten. Zu Beginn jeder Visite wurden die Probanden nach dem Befinden gefragt, ob sie seit der letzten Visite neue Medikamente eingenommen haben und wie lange der letzte Nachtdienst zurückliegt.

Bei den ambulanten Visiten wurde regelhaft Nüchternblut entnommen und ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Bei Frauen erfolgte ein Schwangerschaftstest mit einem Urin-Teststreifen. Zusätzlich wurden anthropometrische Daten (Größe und Gewicht, Hüft- und Taillenumfang), Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz) und eine kurze Anamnese erhoben. Zum Screening und den ambulanten Visiten mussten die Studienteilnehmer nüchtern erscheinen, d.h. in den 12 Stunden vor der Visite nichts mehr essen und nur Wasser trinken.

Die stationären Visiten fanden in einem Zeitfenster maximal 7 Tage nach dem letzten Nachtdienst statt. Bei diesen Visiten erfolgten für 24 Stunden nach einem festgelegten Schema Blutentnahmen (siehe Punkt 3.4) und eine 24 Stunden Blutdruckmessung. Die Blutdruckmessung fand tagsüber im Abstand von 15 Minuten statt und nachts (ab 21 Uhr) alle 30 Minuten. In einem Blutdrucktagebuch konnten die Probanden besondere Anstrengungen notieren. Ausserdem bekamen die Probanden für den Zeitraum von 3 Tagen einen sog. Actigraphen an das Handgelenk, zur Messung der Aktivitäts- und Ruhephasen. Das bedeutet, das das Gerät als ein Bewegungsmesser fungiert und misst, wie viel sich die Probanden bewegt haben. Während dieser stationären Visiten wurden die Essenszeiten notiert und mehrmalig nach dem Befinden gefragt und dieses dokumentiert.

Die Studienteilnehmer sollten während der ambulanten Visiten Fragebögen zur Schichtarbeit (MCTQ - Chronotyp), dem Hörne Ostberg Morningness/ Eveningness Questionnaire, dem

Pittsburg Sleep Quality Index, dem IPAQ (physical activity), den FINDRISK Score, sowie einen Food questionnaire ausfüllen.

Der Munich Chronotyp Questionnaire (MCTQ) ist ein Fragebogen, entwickelt von der LMU München, zur Berechnung des sog. Chronotypes. Der Chronotyp stellt die Ausprägung der inneren Uhr dar, durch die viele physiologische und biochemische Prozesse ablaufen. Festgelegt ist dies weitgehend durch individuelle Erbanlagen. Gefragt wird nach den tatsächlichen Schlaf- und Wachzeiten, getrennt nach Arbeitstagen und freien Tagen (Wittmann et al. 2006).

Mit dem Hörne Ostberg Fragebogen wird festgestellt, ob man von der biologischen Uhr her ein Morgen- oder ein Abendmensch ist, auch genannt Lerche und Eule.

Der Pittsburg Sleep Quality Index ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität. Es wird nach Schlafdauer, Schlafzeiten und der Häufigkeit von schlafstörenden Ereignissen gefragt (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin).

Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) ist ein Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität der letzten 7 Tage.

Der FINDRISK-Fragebogen (Finnish Diabetes Risc Score) ist ein in Finnland entwickelter Test zur Risikoeinschätzung für Diabetes mellitus Typ 2. Dieser wurde den deutschen Verhältnissen angepasst und optimiert. Aus den Risikofaktoren wurde eine Score-Berechnung erarbeitet, die eine evidenzbasierte Risikoaussage darstellt. Ein hoher Score des Risikotests ergibt eine entsprechend erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Diabetes Typ 2. (Diabetologie 2014).

Im Food Questionnaire wurde nach den Mahlzeiten der letzten 24 Stunden vor der ambulanten Visite gefragt.

Nach der 1. ambulanten Visite wurden die Studienteilnehmer gebeten in den ersten 12 Wochen ein Tagebuch auszufüllen. In diesem wurde für jeden Tag der 12 Wochen der Schichtdienst bzw. die Freizeit notiert. Des weiteren wurde nach der Schlafqualität gefragt und ob ein Training vor dem Nachtdienst stattgefunden hat. Nach der 2. ambulanten Visite wurde erneut ein Tagebuch ausgeteilt für die letzten 12 Wochen der Studie.

Nach jeder Visite wurden im Abstand von 4 und 8 Wochen die Probanden telefonisch kontaktiert und nach ihrem Befinden gefragt bzw. aussergewöhnliche Vorkommnisse erfragt.

3.3. Intervention - Sportgruppe und Kontrollgruppe

Ablauf des Intervalltrainings: Das Training fand während der 3-monatigen Interventionszeit (nach der 1. stationären Visite) immer maximal 2 Stunden vor einem Nachtdienst statt. Das Intervalltraining wurde auf einem Fahrrad-Ergometer mit manuell einstellbarem Widerstand durchgeführt. Nach der Messung des Ruhepulses und der Frage nach dem allgemeinem Befinden begann das Intervalltraining mit 5 Minuten Fahrrad fahren bei moderatem Widerstand. Danach wurde ein hoher Widerstand eingestellt bei dem der Puls zwischen vorher festgelegten Werten liegen sollte. Während der einzelnen Einheiten wurde nach dem Befinden und der empfundenen Belastung gefragt. Die empfundene Belastung wurde anhand der Borg-Skala ermittelt. Diese Skala liegt im Bereich 6 und 20. Des weiteren wurde die Watt-Zahl und Trittfrequenz dokumentiert. Die Trittfrequenz sollte in den einzelnen Abschnitten jeweils konstant bleiben.

Die Sport- und Kontrollgruppen-Teilnehmer hatten drei zusätzliche Termine zu den 3 ambulanten und stationären Visiten, vor Beginn der Intervention, nach Abschluss der 12-wöchigen Interventionsphase und nach der 12-wöchigen sog. Auswasch-Phase. Hierbei wurde eine Spiro-Ergometrie vorgenommen. Während der Ergometrie wurde über eine Spirometrie zeitgleich die Lungenfunktion gemessen. Anhand der gewonnenen Daten dieser Spiro-/ Ergometrie wurden die Parameter für das Training ermittelt. Bei der Spiro-/ Ergometrie werden kardiovaskuläre und pulmonale Leistungsparameter bei gezielter körperlicher Belastung auf einem Fahrradergometer gemessen (Böger et al. Probandeninformation Version 8.0, 2014).

Die Kontrollgruppe hatte den gleichen Studienablauf mit Ausnahme der Sportintervention. Die Gruppe der Nicht-Nachtschichtarbeitern hatte den gleichen Studienablauf, aber nur eine ambulant und eine stationäre Visite.

3.3.1. Die Borg-Skala

Die Beanspruchungsintensität und die subjektiven Symptome bei einer Ergometrie können durch die Bestimmung des Anstrengungsempfindens bestimmt werden. Die sogenannte RPE-Skala (ratings of perceived exertion) nach Borg ist eine Schätzskala, deren Schätzungen linear mit der Leistung ansteigt. Die Herzfrequenz ist eine gute Kenngröße der Beanspruchungsintensität, da bei stärkerer körperlicher Aktivität die Anforderungen an Herz und Lunge sehr groß sind. Ein weiteres Maß ist das individuelle Empfinden und Einschätzen einer Anstrengung und Belastung. Die Skala ist so konstruiert, dass sie linear mit der Leistung

ansteigt, sodass auch eine lineare Beziehung zur Herzfrequenz entsteht. Mithilfe der Skala kann das Anstrengungsempfinden dazu benutzt werden, die Leistungsfähigkeit abzuschätzen (Borg 2004).

Abbildung 8: Borg-Skala nach DMSG Bundesverband 2004

3.4 Blutentnahmen und Weiterverarbeitung der Blutproben

Beim Screening wurde Blut für die Klinische Chemie und Nüchternblutzucker abgenommen sowie ein oGTT gemacht. Für den oGTT wurde den Probanden 250 ml Glukoselösung zu trinken gegeben und anschließend im Intervall 30, 60, 90 und 120 min Blut über eine liegende Braunüle abgenommen (je 4.5 ml LiHep - Tube).

In den ambulanten Visiten erfolgte als erstes die sogenannte Predose - Blutentnahme, bestehend aus folgenden Tubes:

- einem Routine Labor mit 4.9 ml LiHep-Tube und 2.7 ml EDTA-Tube,
- der 1. Blutentnahme für den OGTT mit einem 2.7 ml Fluoride/ Oxalate Plasma für Glucose-Tube sowie 4.5 ml LiHep-Tube für Insulin/ Metabolomics
- ein 9 ml Serum Tube für die Metabolomics,
- ein Tube für Biomarker/ DNA,
- ein Pax Gene Röhrchen für RNA,
- sowie 3 Tubes für Hemostasis / Inflammation mit 7.5 ml EDAT-, 5 ml Nitrat Plasma (on ice) und 5 ml Citrat Plasma (room temperature).

Anschließend erfolgte der orale Glukosetoleranztest (OGTT) mit 250 ml Glukoselösung und 4 Blutentnahmen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten mit jeweils einem 4.5 ml LiHep - Tube. Die Blutentnahmen erfolgten über eine liegende Braunüle.

Das Routine Labor und die 1. Blutentnahme für den OGTT wurden im UKE-Labor analysiert. Die restlichen Proben wurden entsprechend der Vorgaben im Labor des Studienzentrums

bearbeitet. Dazu gehörte das Zentrifugieren und Pipettieren sowie einfrieren der Plasmaproben auf -20°C oder -80°C.

Während der stationären Visiten wurden im folgenden Intervall Blutproben entnommen:

- Predose (Stunde 0) eine 4.5 ml Li-Hep und 4.9 ml EDTA Monovette, ein Pax Gene Tube
- nach 30, 60, 90 und 120 min. 4.5 ml Li-Hep
- ab der 3. Stunden wurde stündlich eine 4.5 ml Li-Hep Monovette entnommen und alle 3 Stunden zusätzlich eine 4.9 ml EDTA Monovette und ein Pax Gene Tube.

Die Blutentnahmen erfolgten über eine liegende Braunüle in einem Zeitraum von 24 Stunden im Studienzentrum.

Die Blutproben wurden nach der Entnahme zentrifugiert und in Aliquots pipettiert. Die Plasmaproben wurden je nach Vorgabe bei -20 °C oder -80°C eingefroren. Die Pax Gene Tubes wurden für 3 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend für 24 Stunden auf -20°C runtergekühlt. Anschließend wurden diese Tubes bei -80°C eingefroren. Jeder einzelne Arbeitsschritt von der Blutentnahme, über das Zentrifugieren bis zum Einfrieren der Plasmaproben, wurde protokolliert.

Die Lagerung und Weiterverarbeitung der Proben erfolgte im Labor des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

3.5. Analyse der Proben - Bestimmung von ADMA, SDMA, Homoarginin und Arginin im Plasma mit LS-MS/MS.

Prinzip: Mit Hilfe des LC-MS/MS - Technik (Liquid-Chromatographie-Massenspektometrie/ Massenspektrometie) können die Konzentration von ADMA, SDMA, Homoarginin und L-Arginin im Plasma von Probanden bestimmt werden.

Es handelt sich hierbei um ein modernes Analyse-/ Detektionsverfahren, bei dem sich durch Nacheinanderschalten von Massenspektrometer - Einheiten eine Kopplungsmöglichkeit ergibt = MS/MS. Diese ist an eine Flüssigchromatographie = LS gekoppelt (Lebensmittelchemisches Institut). Die Chromatographie dient der Auftrennung von Molekülen und die Massenspektrometrie dient der Identifizierung bzw. Quantifizierung der Substanzen. Zum Massenspektrometer gehört unter anderem eine Ionenquelle, welche die Moleküle der Proben in Ionen umwandelt. Anschließend erfolgt eine Massenanalyse und darauf folgende Messung im Detektor. Die Ionenquelle ist hier ein Elektrospray-Interface (ESI) (Zhou et al. 2012).

Als erstes wird die Probe butyliert und direkt (ohne Säulenchromatographie) in das Gefäß eingeführt. Im Electrospray-Interface (ESI) kommt es zu einer Ionisierung der Moleküle. Im ersten Massenfilter (Quadrupol) werden bestimmte Ionen selektiert die in der Stosszelle mit Argonmolekülen kollidieren und dadurch weiter fragmentieren werden. Es entstehen typische Fragmente, die im zweiten Massenfilter selektiert werden und am Detektor ein Signal erzeugen. Mit dieser Technik besteht die Möglichkeit, innerhalb eines Laufes simultan ADMA, SDMA, Homoarginin und Arginin zu erfassen (SOP/08/ADMA-SDMA-Homoarginin-Arg).

3.5.1 Chemikalien und Reagenzien:

- N-ω- Hydroxy-nor-L-arginin (nor-NOHA) Calbiochem #399275
- Millipore 96well-Filterplatten 0.22 µm MultiScreen MSGVN 2210
- Greiner PP Mikrotiterplatten 650201
- Abdeckmatte für MegaBlock 1.2 mL (rund), Sarstedt 95.1990.002
- Acetat-Klebefolie
- Eppendorf epTIPS 100 µL
- Eppendorf 8-Kanal Transferpipette 20 bis 200 µL
- Brand Multipette
- Acetonitril, gradient grade
- Methanol, gradient grade
- Wasser, gradient grade (Baker)
- Astec Chirobiotic T Vorsäule 20x1.0 mm, Allech (spech Astec) 12101
- Butanolische Salzsäure

Zur Herstellung der butanolischen Salzsäure werden 1 L Butanol für die HPLC, Acetylchlorid p.A. benötigt. 100 mL Butanol werden aus der Flasche entnommen und zum spülen der Glasgeräte verwendet. Ein Rührfisch wird in die Flasche gegeben und diese anschliessend mit Eis gekühlt. Unter ständigem Rühren wird im Abzug innerhalb von 5 - 10 min 100 mL Acetylchlorid zugesetzt. Hierdurch kommt es zur Erwärmung der Butanolflasche. Der Rührfisch wird wieder entfernt und die Flasche verschlossen weitere 5 - 10 min im Eis stehen gelassen. Der Erfolg der Reaktion kann mit Hilfe eines pH-Papiers geprüft werden (innerhalb von 5 min nach abtropfen sollte der pH von 1 erreicht sein).

- Methanol/ Wasser 50:50, pH 5 (gepuffert mit HCOOH/NH3)
- Deuteriertes (d7-) Arginin, Cambridge Isotope Labs, EURISO-Top, DLM-541

- Homoarginin
- ADMA
- SDMA
- L-Arginin

3.5.2. Geräte:

- Varian L1200 MS/MS inkl. Computer/ Drucker
- HPLC Varian ProStar
- Eppendorf Zentrifuge 5810R
- Heizblock

3.5.3. Durchführung

"Die Stocklösung des internen Standards wird 1:1000 mit Methanol verdünnt (z.B. 100 µL IS-Stocklsg. in 100 mL MeOH). Vorher internen Standard auf Raumtemperatur bringen, da er bei -20°C gelagert wird. Eine MultiScreen 96well-Folterplatte wird auf einer 96well-"Unterplatte" positioniert. Vom verdünnten Standard werden jeweils 100 µL in die Vertiefung der MultiScree 96well-Platte pipettiert (Multipipette), 25 µL Kaliberlsg., bzw. Plasma, bzw. QC-Lsg. werden zugegeben und die Platte wird bei Raumtemperatur 15 min geschüttelt.

Das Pipettieren erfolgt nach folgendem Schema:

- Pro Platte maximal 92 Proben (DLD Con 1+2, n=2)
- Pro Periode oder Messzyklus zwei Kalibrierkurven (DLK KIT 112 und Dort) mit 4 Punkten (n=3) für ADMA, SDMA, Homoarginin und Arginin

Die MultiScreen 96well-Platte wird zusammen mit der Polypropylenplatte bei 2000 rpm in einer Plattenzentrifuge für 15 min zentrifugiert. Nach Zentrifugation wird der Erfolg optisch kontrolliert. Die Polypropylenplatte wird auf den Heizblock gestellt, der zuvor auf 75°C geheizt wurde. Nach ca. 30 min (wenn die Flüssigkeit komplett verdampft ist) wird die Platte kurz unter den Abzug gestellt und dann werden 100 µL butanolische Salzsäure zugegeben. Die Platte wird mit einer Abdeckmatte verschlossen. Die verschlossene Platte wird bei 65°C 30 min lang auf dem Heizblock geheizt. Danach wird die Platte für 1 min bei 2500 rpm (4°C) zentrifugiert und die Abdeckmatte wieder unter dem Abzug entfernt. Die butanolische Salzsäure wird bei 75°C für ca. 60 min auf der Heizplatte verdampft. Nach Abkühlen auf

Raumtemperatur wird die Platte mit einer Abdeckplatte verschlossen und bei -20°C bis zur Messung gelagert.

Vor der Messung wird mit einer Mehrkanalpipette in jedes Well 100 µL Methanol/ Wasser 50/50 (v/v), pH 5 (gepuffert mit HCOOH/NH3), gegeben. Für das Lösen der Analysten werden die 96well-Platten mit einer Klebefolie verschlossen und für 30 min (RT) geschüttelt. Anschließend werden die Proben auf eine neue MultiScreen 96well-Platte pipettiert (Mehrkanalpipette) und 5 min bei 2000 rpm (4°C) zentrifugiert. Die Messeng auf dem Varian L1200 MS/MS Massenspektrometer erfolgt isokratisch mit den HPLC Varian ProStar Pumpen, 66 % Acetonitril, 33 % (0,1 %ige) Ameisensäure.

Die Berechnung erfolgt durch die „Star Workstation“ (SOP/08/ ADMA-SDMA-Homoarginin-Arg.).

4. Datenauswertung und Ergebnisse

Die in der Studie ermittelten Daten wurden quantitativ mit Microsoft Excel 16.11 ausgewertet.

4.1. Probandenrekrutierung, Gründe für Ausschluss und Drop-outs

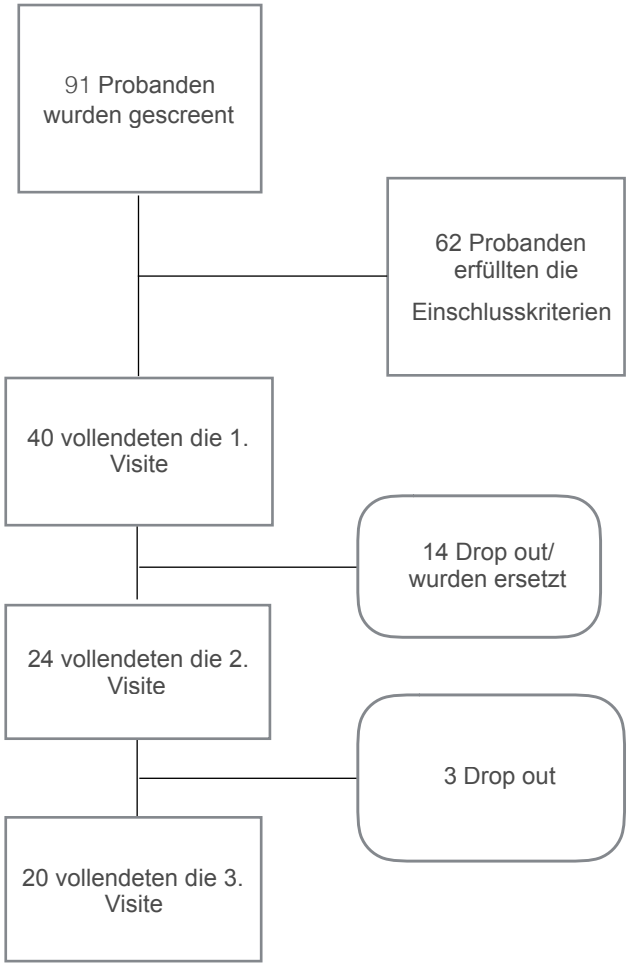

Abbildung 9: Probanden-Rekrutierung, Probanden-Einschluss, Drop-outs (erstellt durch Darmann, I. 2018)

Es wurden 91 Probanden gescreent. Davon erfüllten 62 die Einschlusskriterien.

In der Nicht-Nachtschicht-Gruppe wurden 12 Probanden eingeschlossen, welche komplett die 1. Visite vollendeten.

In der Kontrollgruppe vollendeten 15 Probanden die 1. Visite mit 5 Drop outs. Nach der 2. Visite gab es 1 Drop out, welcher ersetzt werden musste. Die 2. Visite wurde von 12 Probanden vollendet. In der 3. Visite gab es keinen Drop out. Die 3. Visite wurde von 11 Probanden vollendet.

In der Sportgruppe vollendeten 13 Probanden die 1. Visite. Nach der 1. Visite gab es 1 Drop out. Die 2. Visite wurde von 12 Probanden vollendet. Nach der 2. Visite gab es 1 Drop out. In der 3. Visite gab es 1 Drop out. Die 3. Visite wurde von 10 Probanden vollendet.

4.2. Auswertung biometrischer Daten

	n	Median (range)	%
Alter: median (range) Jahre		36 (24-52)	
- Frauen **- Männer**	7 5		58 42
Nachtschichten: median (range)		6 (4-10)	
Blutdruck: median (mmHg)		125/74	
Puls: median (bpm)		67	
BMI		26.25 (21.8-44.8)	
HbA1c: median (range) (%)		5.19 (4.5-7.0)	
Diabetes History	2		17
Hypertension History	7		58
Cardiac infarction History	5		42
Stroke History	1		8.3
Obesity History	4		33
Spirometrie Puls (bpm)		173	
Spirometrie V O2 max1		2863	
Spirometrie V O2 max2		35.75	

Tabelle 2: Nachtschicht-Gruppe Sport

	n	Median (range)	%
Alter: median (range)		37 (21-56)	
- Frauen **- Männer**	9 3		75 25
Nachtschichten: median (range)		7 (4-11)	
Blutdruck: median (mmHg)		123/74	
Puls: median (bpm)		66	
BMI		28 (19.3-42.4)	
HbA1c: median (range) (%)		4.9 (4.4-5.3)	
Diabetes History	2		17
Hypertension History	6		50
Cardiac infection History	3		25
Stroke History	1		8
Obesity History	6		50
Spirometrie Puls (bpm)		173	
Spirometrie V O2 max1		2426	
Spirometrie V O2 max2		30.08	

Tabelle 3: Nachtschicht-Gruppe Kontrolle

	n	Median (range)	%
Alter: median (range)		37 (26-58)	
- Frauen **- Männer**	6 6		50 50
Blutdruck: median (mmHg)		117/74	
Puls: median (bpm)		67	
BMI: median (range)		24 (18.5-26.4)	
HbA1c: median (range) (%)		4.98 (4.4-5.3)	
Diabetes History	1		8
Hypertension History	5		42
Cardiac infarction History	1		8
Stroke History	0		0
Obesity History	6		50

Tabelle 4: Nicht-Nachtschichtgruppe

In der Nicht-Nachtschicht-Gruppe nahmen 6 Frauen (50%) und 6 Männer (50%) im Alter von 26 bis 58 Jahren (Median 37 Jahre) teil. Im Mittel lag der Blutdruck bei 117/74 mmHg und der Puls bei 67 bpm. Der Langzeitblutzucker-Wert HbA1c lag im Mittel bei 4.98% (4.4 - 5.4%). Der BMI lag im Mittel bei 24 (18.5 - 26.4).

In der Familienanamnese gab es einen Fall von Diabetes mellitus (8%), 5 Fälle von arterieller Hypertonie (42%), 1 Fall von Myokardinfarkt (8%), keine Fälle von zerebraler Ischämie und 6 Fälle von Übergewicht (50%).

In der Kontrollgruppe nahmen 9 Frauen (75%) und 3 Männer (25%) im Alter von 21 bis 56 Jahren (Median 37 Jahre) teil. Es wurden im Mittel 7 Nachtschichten (4 - 11) gemacht. Im Mittel lag der Blutdruck bei 123/74 mmHg und der Puls bei 66 bpm. Der Langzeitblutzucker-Wert HbA1c lag im Mittel bei 4.9% (4.4 - 5.3%). Der BMI lag im Mittel bei 28 (19.3 - 42.4).

In der Familienanamnese gab es zwei Fälle von Diabetes mellitus (17%), 6 Fälle von arterieller Hypertonie (50%), 3 Fälle von Myokardinfarkt (25%), ein Fall von zerebraler Ischämie (8%) und 6 Fälle von Übergewicht (50%).

In der Spirometrie zeigte sich im Mittel ein Puls von 173 bpm, ein V O2 max1 von 2426 und ein V O2 max2 von 30.08.

In der Sportgruppe nahmen 7 Frauen (58%) und 5 Männer (42%) im Alter von 24 bis 52 Jahren (Median 36 Jahre) teil. Es wurden im Mittel 6 Nachtschichten (4 - 10) gemacht. Im Mittel lag der Blutdruck bei 125/74 mmHg und der Puls bei 67 bpm. Der Langzeitblutzucker-

Wert HbA1c lag im Mittel bei 5.19% (4.5 - 7.0%). Der BMI lag im Mittel bei 26.25 (21.8 - 44.8).

In der Familienanamnese gab es einen Fall von Diabetes mellitus (8%), 5 Fälle von arterieller Hypertonie (42%), 1 Fall von Myokardinfarkt (8%), keine Fälle von zerebraler Ischämie und 6 Fälle von Übergewicht.

In der Spirometrie zeigte sich im Mittel ein Puls von 173 bpm, ein V O2 max1 von 2863 und ein V O2 max2 von 35.75.

4.3. L-Arginin-Auswertung

Anmerkung zu der tabellarischen und graphischen Darstellung: Die Angabe V1_1 etc. bezieht sich auf die Nummer der Blutentnahme. V1 usw. bezeichnet die 1. Visite. _1 usw. bezeichnet die Blutentnahme in der Visite.

1. Visite L-Arginin

Arginin V 1			
	Kontrollgruppe	Sportgruppe	Nicht-Nachtschicht-Gruppe
V1_1 (A)	79.7	92	95.6
V1_2	76.3	70.3	88.1
V1_3	87.9	90.5	104.6
V1_4	93.3	83.6	95.2
V1_5	86.2	85.2	90.8
V1_6	92.7	93.4	107.9
V1_7	94.7	93.6	120.8
V1_8	85.1	85.4	114.6
V1_9	94.6	91.1	94.7
V1_10	90.3	107.8	99.7

Tabelle 5: L-Arginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V 1

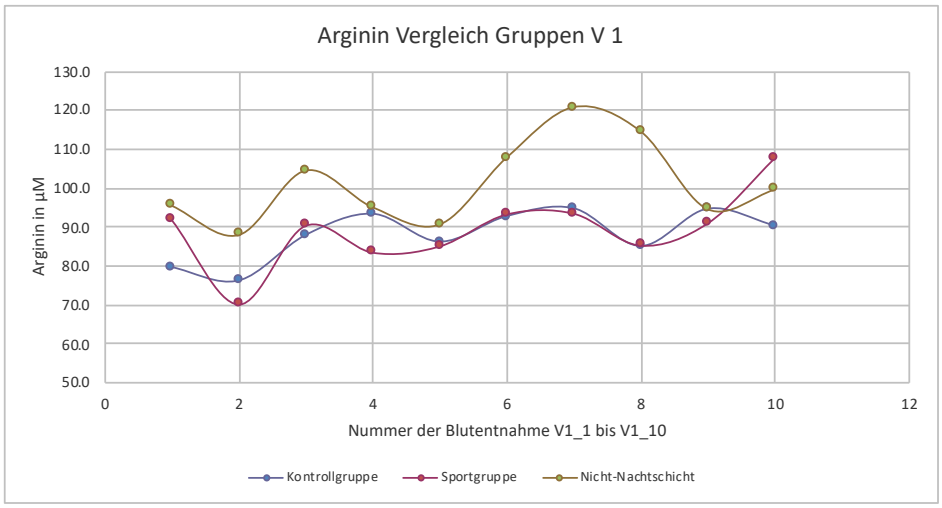

Diagramm 1: L-Arginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

In der 1. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein leicht höherer L-Arginin Wert bei den Probanden der Nicht-Nachtschichtgruppe. Kontroll- und Sportgruppe zeigen keine wesentlichen Unterschiede im 24-h-Verlauf des L-Arginin.

2. Visite L-Arginin

Arginin V 2		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V2_1 (A)	81.6	84.2
V2_2	77.9	71.9
V2_3	94.6	91.8
V2_4	88.7	87.5
V2_5	102.5	88.3
V2_6	114.1	97.9
V2_7	137	93.9
V2_8	102.6	99.4
V2_9	99.7	82.1
V2_10	105.9	97.8

Tabelle 6: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

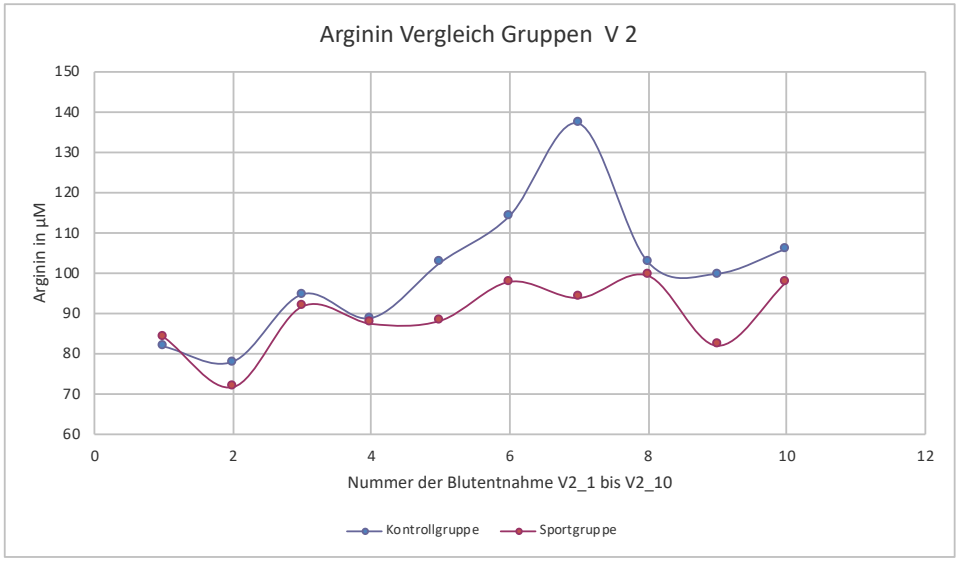

Diagramm 2: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

In der 2. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein leicht höherer L-Arginin-Wert bei den Probanden der Kontrollgruppe. Im 24-h-Verlauf der Sportgruppe zeigen sich niedrigere Werte.

3. Visite L-Arginin

Arginin V 3		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V3_1 (A)	99.7	85.4
V3_2	73.3	80.8
V3_3	97.6	110.1
V3_4	89.2	96.6
V3_5	98.5	101.7
V3_6	114.6	105.4
V3_7	130.2	116.8
V3_8	101.1	90.9
V3_9	99.7	110
V3_10	99.1	111.4

Tabelle 7: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

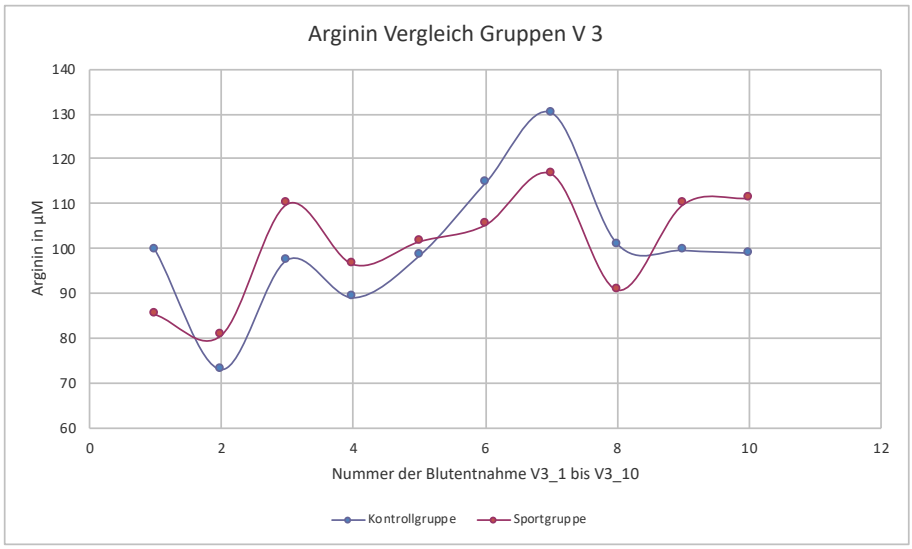

Diagramm 3: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

In der 3. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen kein wesentlicher Unterschied im 24-h-Verlauf des L-Arginin-Wertes.

4.4. ADMA-Auswertung

1. Visite ADMA

ADMA V 1			
	Kontrollgruppe	Sportgruppe	Nicht-Nachtschicht-Gruppe
V1_1 (A)	0.46	0.47	0.48
V1_2	0.44	0.42	0.49
V1_3	0.41	0.49	0.51
V1_4	0.42	0.45	0.47
V1_5	0.45	0.46	0.46
V1_6	0.43	0.48	0.51
V1_7	0.46	0.48	0.50
V1_8	0.50	0.52	0.52
V1_9	0.51	0.52	0.55
V1_10	0.44	0.51	0.51

Tabelle 8: ADMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

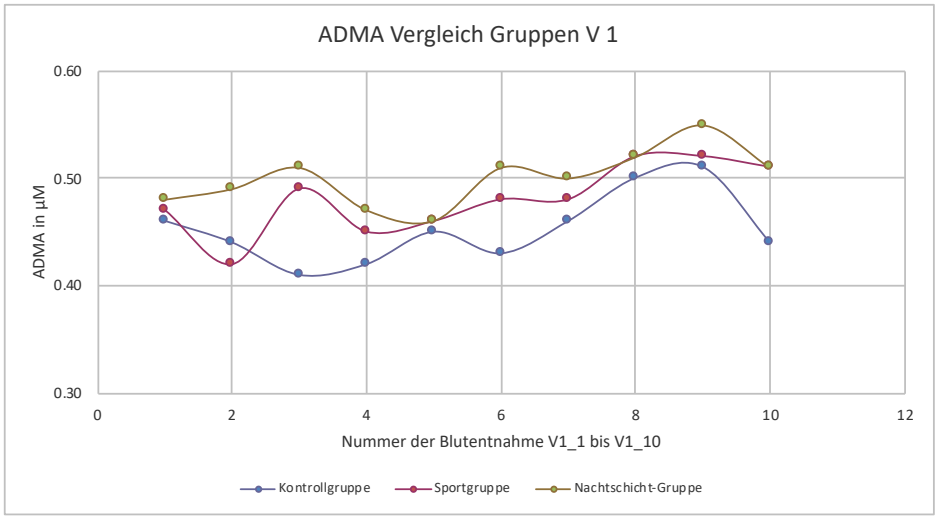

Diagramm 4: ADMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nachtschicht-gruppe in V 1

In der 1. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein leicht höherer ADMA-Wert bei den Probanden der Nicht-Nachtschichtgruppe. Kontroll- und Sportgruppe zeigen keine wesentlichen Unterschiede im 24-h-Verlauf des ADMA.

2. Visite ADMA

ADMA V 2		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V2_1 (A)	0.41	0.51
V2_2	0.42	0.47
V2_3	0.49	0.52
V2_4	0.46	0.52
V2_5	0.48	0.51
V2_6	0.47	0.5
V2_7	0.49	0.54
V2_8	0.51	0.56
V2_9	0.53	0.54
V2_10	0.5	0.51

Tabelle 9: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

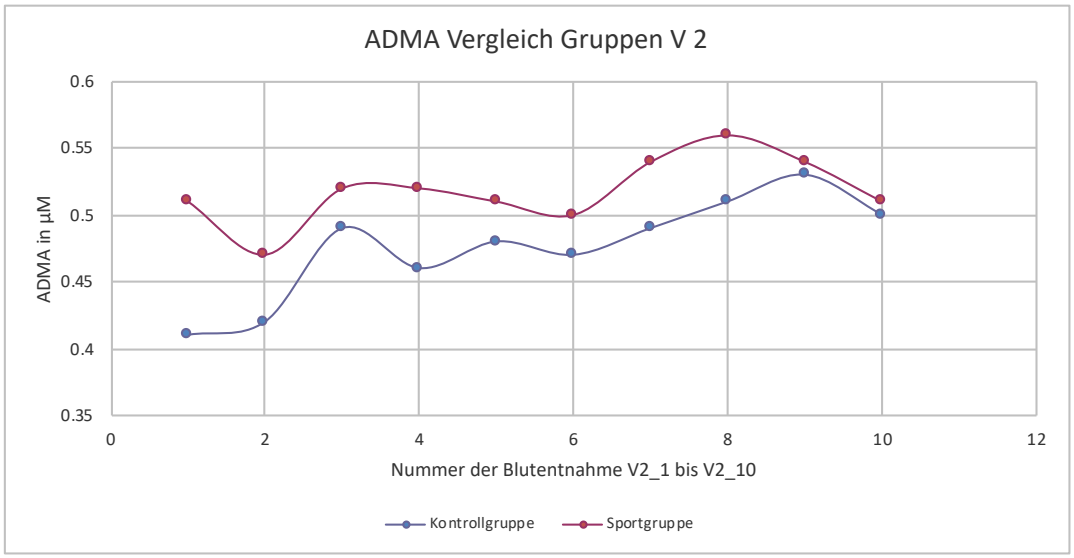

Diagramm 5: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

In der 2. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen im 24-h-Verlauf ein leicht höherer ADMA-Wert bei den Probanden der Sportgruppe.

3. Visite ADMA

ADMA V 3		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V3_1 (A)	0.44	0.48
V3_2	0.45	0.46
V3_3	0.49	0.5
V3_4	0.43	0.55
V3_5	0.43	0.46
V3_6	0.45	0.54
V3_7	0.46	0.56
V3_8	0.44	0.55
V3_9	0.47	0.61
V3_10	0.5	0.57

Tabelle 10: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V 3

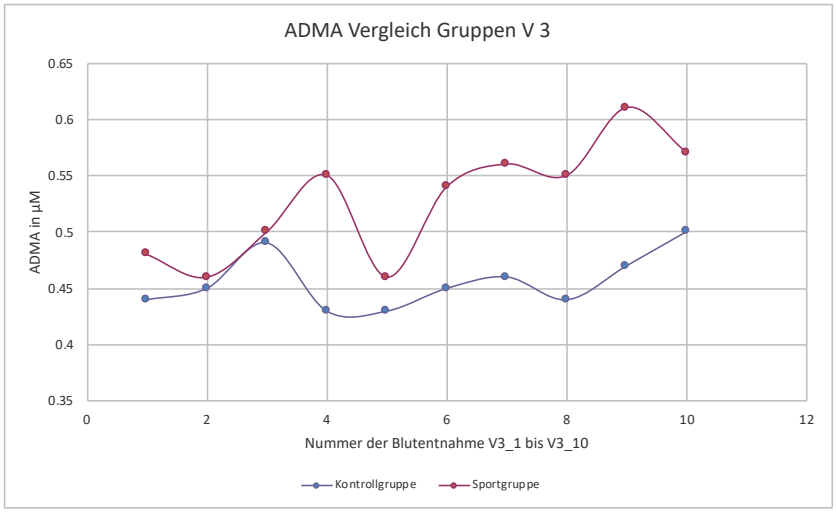

Diagramm 6: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

In der 3. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein höherer ADMA-Wert bei den Probanden der Sportgruppe.

4.5. SDMA-Auswertung

1. Visite SDMA

SDMA V 1			
	Kontrollgruppe	Sportgruppe	Nicht-Nachtschicht
V1_1 (A)	0.5	0.45	0.54
V1_2	0.52	0.47	0.58
V1_3	0.5	0.48	0.57
V1_4	0.51	0.49	0.55
V1_5	0.49	0.48	0.53
V1_6	0.51	0.42	0.56
V1_7	0.48	0.43	0.52
V1_8	0.5	0.45	0.54
V1_9	0.51	0.51	0.51
V1_10	0.54	0.5	0.58

Tabelle 11: SDMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

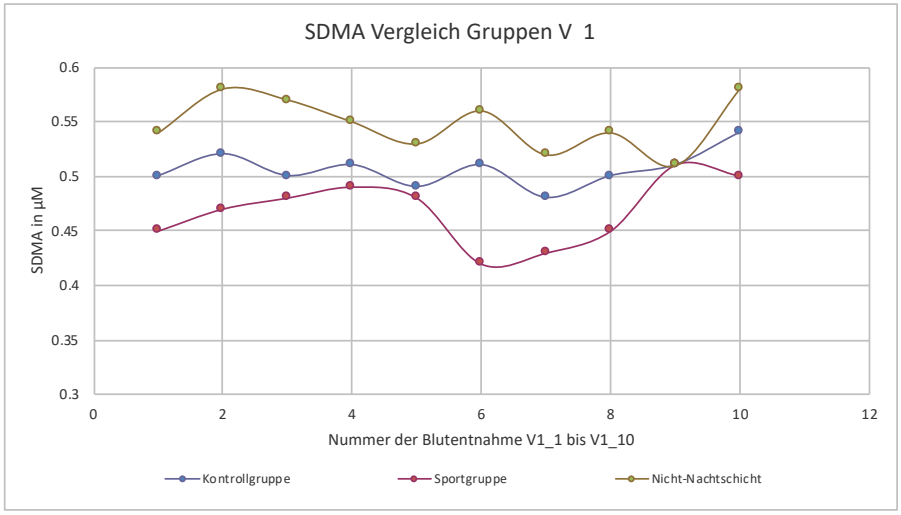

Diagramm 7: SDMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V 1

In der 1. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein leicht höherer SDMA-Wert bei den Probanden der Nicht-Nachtschichtgruppe. Kontroll- und Sportgruppe zeigen keine wesentlichen Unterschiede im 24-h-Verlauf des SDMA.

2. Visite SDMA

SDMA V 2		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V2_1 (A)	0.47	0.52
V2_2	0.52	0.47
V2_3	0.52	0.46
V2_4	0.5	0.43
V2_5	0.51	0.45
V2_6	0.53	0.46
V2_7	0.49	0.43
V2_8	0.51	0.46
V2_9	0.51	0.43
V2_10	0.53	0.47

Tabelle 12: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

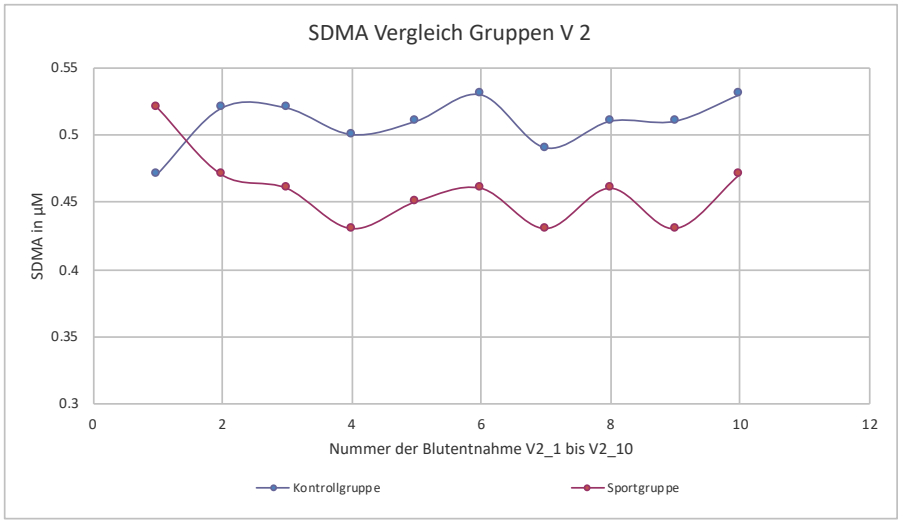

Diagramm 8: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

In der 2. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein höherer SDMA-Wert bei den Probanden der Kontrollgruppe.

3. Visite SDMA

SDMA V 3		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V3_1 (A)	0.5	0.46
V3_2	0.5	0.45
V3_3	0.47	0.46
V3_4	0.47	0.51
V3_5	0.45	0.42
V3_6	0.45	0.45
V3_7	0.46	0.44
V3_8	0.47	0.45
V3_9	0.51	0.45
V3_10	0.48	0.55

Tabelle 13: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

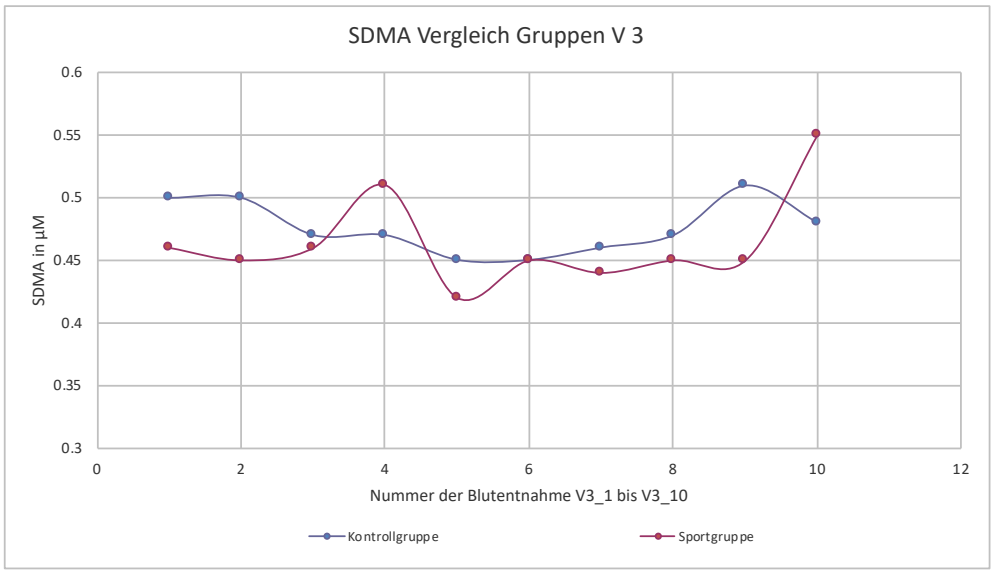

Diagramm 9: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

In der 3. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen kein wesentlicher Unterschied im 24-h-Verlauf des SDMA-Wertes bei den Probanden der Kontroll- und Sportgruppe.

4.6. Homoarginin-Auswertung

1. Visite Homoarginin

Homoarginin V 1			
	Kontrollgruppe	Sportgruppe	Nicht-Nachtschicht
V1_1 (A)	1.95	1.93	1.58
V1_2	1.81	1.71	1.45
V1_3	1.81	2.02	1.54
V1_4	1.95	1.99	1.49
V1_5	1.71	1.87	1.38
V1_6	1.71	1.84	1.49
V1_7	1.9	1.97	1.66
V1_8	1.76	1.89	1.56
V1_9	1.86	2.01	1.46
V1_10	1.98	2.24	1.64

Tabelle 14: Homoarginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

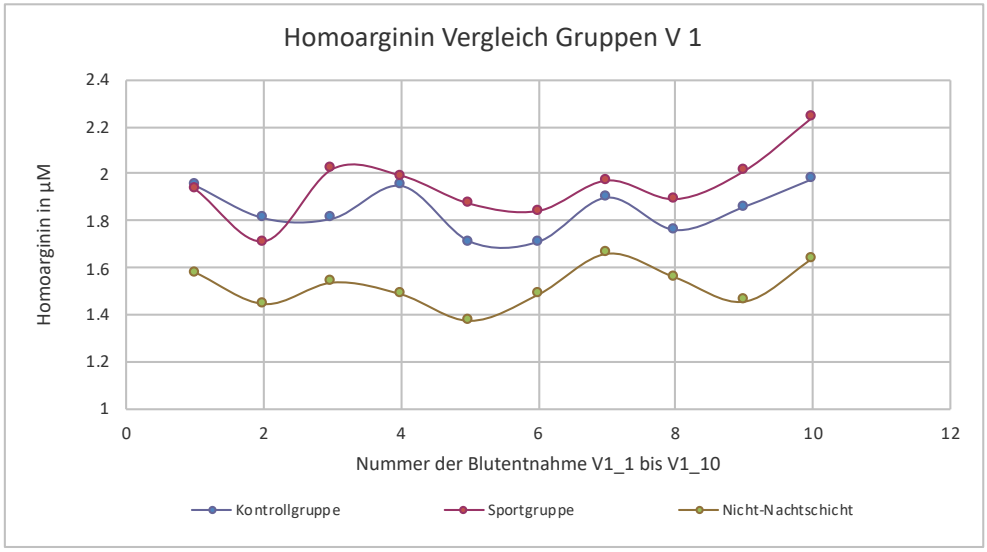

Diagramm 10: Homoarginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-gruppe in V 1

In der 1. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein leicht höherer Homoarginin-Wert bei den Probanden der Sport- und Kontrollgruppe. Die Nicht-Nachtschichtgruppe zeigt hierzu keine wesentlichen Unterschiede im 24-h-Verlauf des Homoarginin.

2. Visite Homoarginin

Homoarginin V 2		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V2_1 (A)	1.81	2.16
V2_2	1.87	1.87
V2_3	1.91	2.01
V2_4	1.81	1.98
V2_5	1.8	1.97
V2_6	1.89	2.11
V2_7	1.94	2.02
V2_8	1.81	1.87
V2_9	1.8	2.03
V2_10	2.02	2.18

Tabelle 15: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

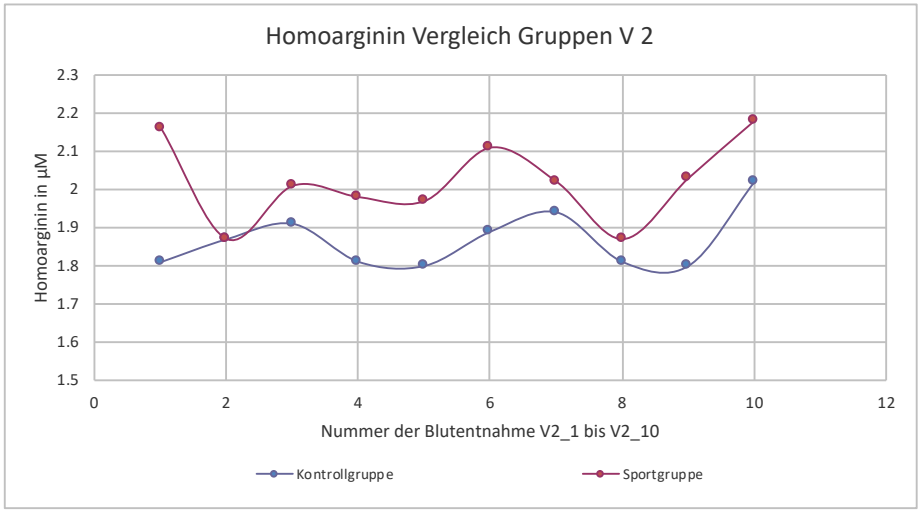

Diagramm 11: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

In der 2. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein höherer Homoarginin-Wert bei den Probanden der Sportgruppe.

3. Visite Homoarginin

Homoarginin V 3		
	Kontrollgruppe	Sportgruppe
V3_1 (A)	1.87	2.1
V3_2	1.55	1.88
V3_3	2.07	2.38
V3_4	1.89	2.3
V3_5	1.69	2.03
V3_6	1.86	2.25
V3_7	1.92	2.23
V3_8	1.69	2.15
V3_9	1.66	2.19
V3_10	1.89	2.31

Tabelle 16: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V 3

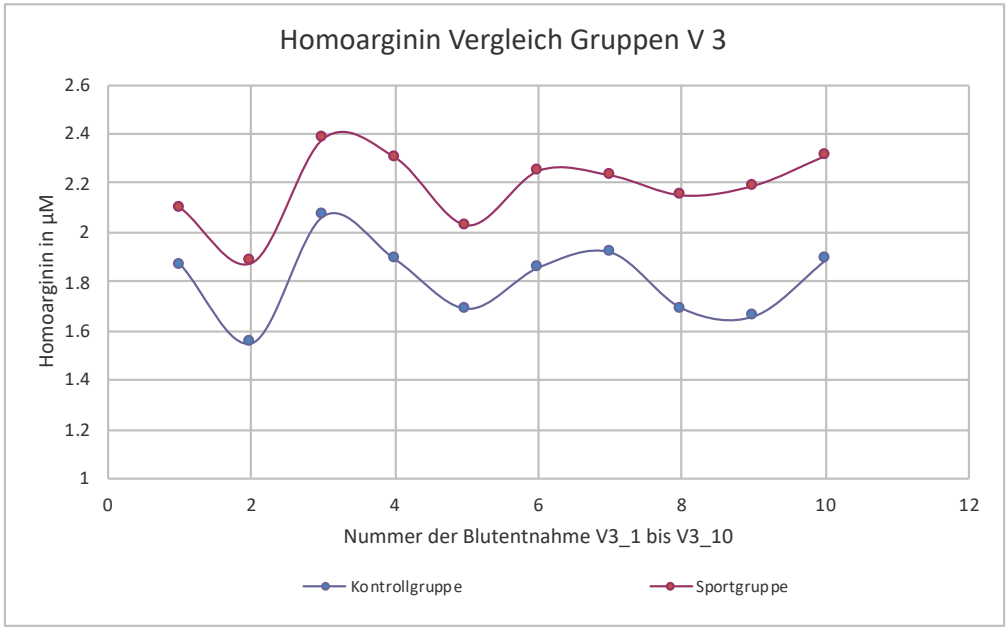

Diagramm 12: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

In der 3. Visite zeigte sich im Vergleich der Gruppen ein höherer Homoarginin-Wert bei den Probanden der Sportgruppe.

4.7. Vergleich der Visiten 1 bis 3 der Sportgruppe

1. L-Arginin im Verlauf der Visite 1 bis 3

Arginin Vergleich V1 zu V2 Sportguppre		
	Sportgruppe V1	Sportgruppe V2
V_1 (A)	92	84.2
V_2	70.3	71.9
V_3	90.5	91.8
V_4	83.6	87.5
V_5	85.2	88.3
V_6	93.4	97.9
V_7	93.6	93.9
V_8	85.4	99.4
V_9	91.1	82.1
V_10	107.8	97.8

Tabelle 17: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe L-Arginin

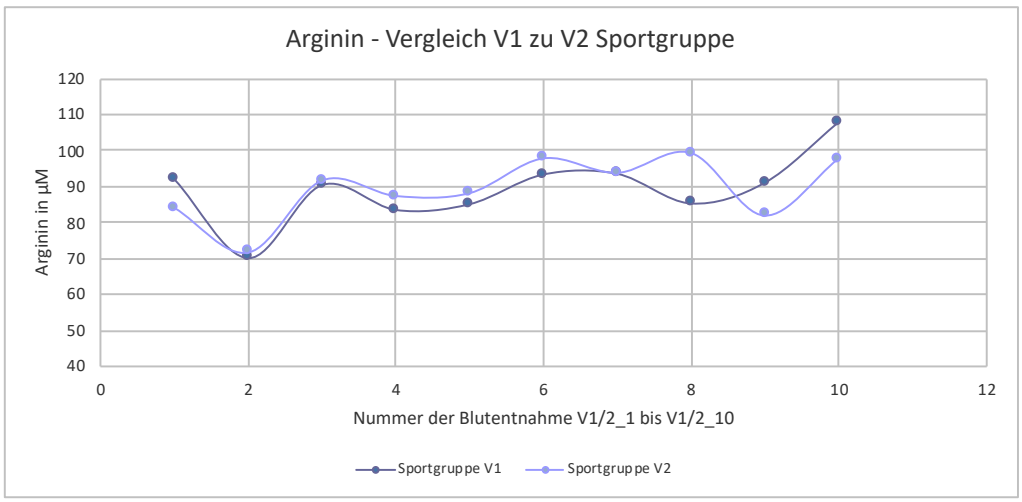

Diagramm 13: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe L-Arginin

Arginin Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe		
	Sportgruppe V2	Sportgruppe V3
V_1 (A)	84.2	85.4
V_2	71.9	80.8
V_3	91.8	110.1
V_4	87.5	96.6
V_5	88.3	101.7
V_6	97.9	105.4
V_7	93.9	116.8
V_8	99.4	90.9
V_9	82.1	110
V_10	97.8	111.4

Tabelle 18: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe L-Arginin

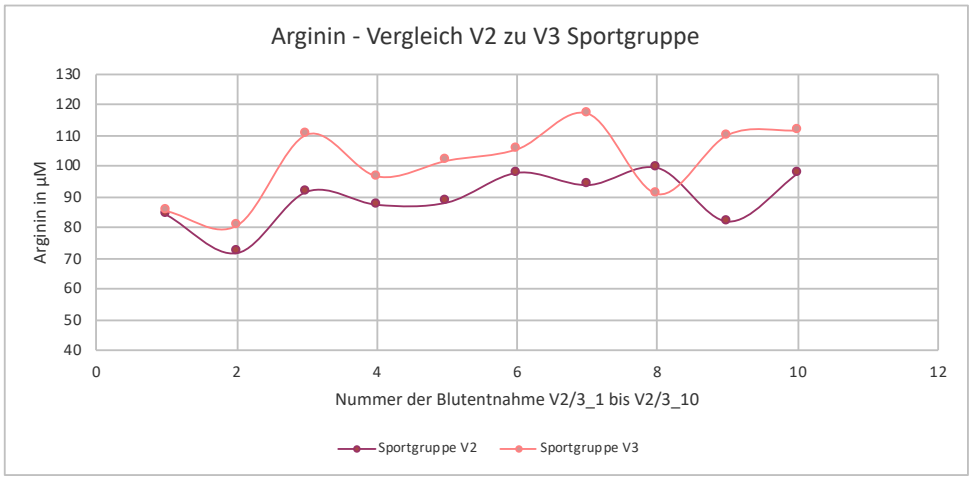

Diagramm 14: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe L-Arginin

Im Vergleich der Visite 1 zu 2 zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im L-Arginin Verlauf. Im Vergleich von Visite 2 zu 3 zeigen sich höhere L-Arginin-Werte in der 3. Visite.

2. ADMA im Verlauf der Visite 1 bis 3

ADMA - Vergleich V1 zu V 2 Sportgruppe und Kontrollgruppe		
	Sportgruppe V1	Sportgruppe V2
V_1 (A)	0.47	0.51
V_2	0.42	0.47
V_3	0.49	0.52
V_4	0.45	0.52
V_5	0.46	0.51
V_6	0.48	0.5
V_7	0.48	0.54
V_8	0.52	0.56
V_9	0.52	0.54
V_10	0.51	0.51

Tabelle 19: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe ADMA

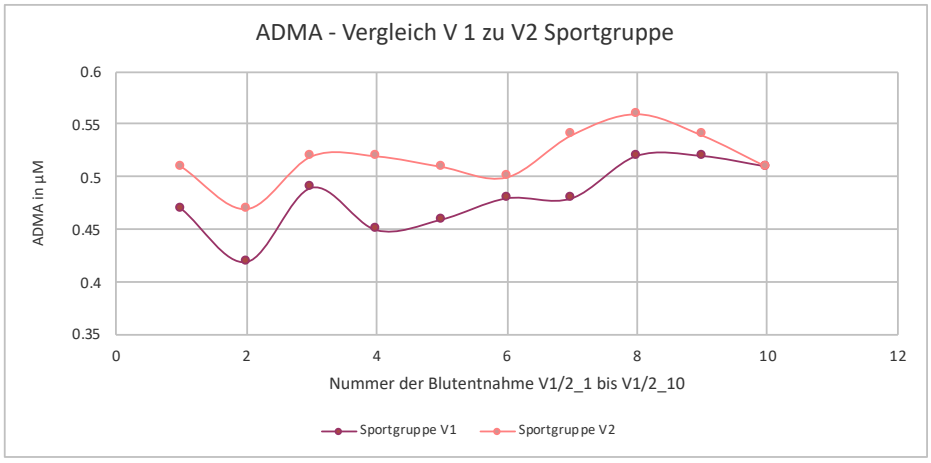

Diagramm 15: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe ADMA

ADMA - Vergleich V 2 zu V 3 Sportgruppe und Kontrollgruppe		
	Sportgruppe V2	Sportgruppe V3
V_1 (A)	0.51	0.48
V_2	0.47	0.46
V_3	0.52	0.5
V_4	0.52	0.55
V_5	0.51	0.46
V_6	0.5	0.54
V_7	0.54	0.56
V_8	0.56	0.55
V_9	0.54	0.61
V_10	0.51	0.57

Tabelle 20: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe ADMA

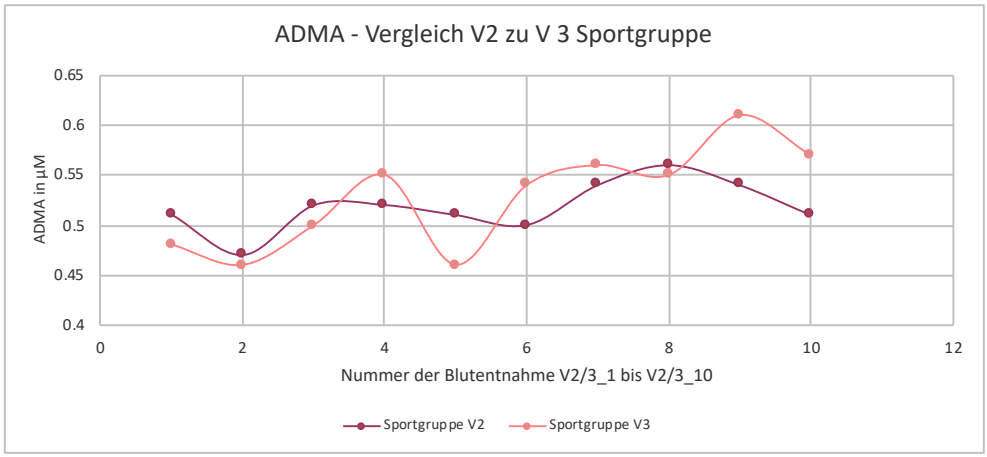

Diagramm 16: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe ADMA

Im Vergleich der Visite 1 zu 2 zeigen sich höhere ADMA-Wert in der 2. Visite. Im Vergleich von Visite 2 zu 3 zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im ADMA-Verlauf.

3. SDMA im Verlauf der Visite 1 bis 3

SDMA - Vergleich V 1 zu V 2 Sport- und Kontrollgruppe		
	Sportgruppe V1	Sportgruppe V2
V_1 (A)	0.45	0.52
V_2	0.47	0.47
V_3	0.48	0.46
V_4	0.49	0.43
V_5	0.48	0.45
V_6	0.42	0.46
V_7	0.43	0.43
V_8	0.45	0.46
V_9	0.51	0.43
V_10	0.5	0.47

Tabelle 21: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe SDMA

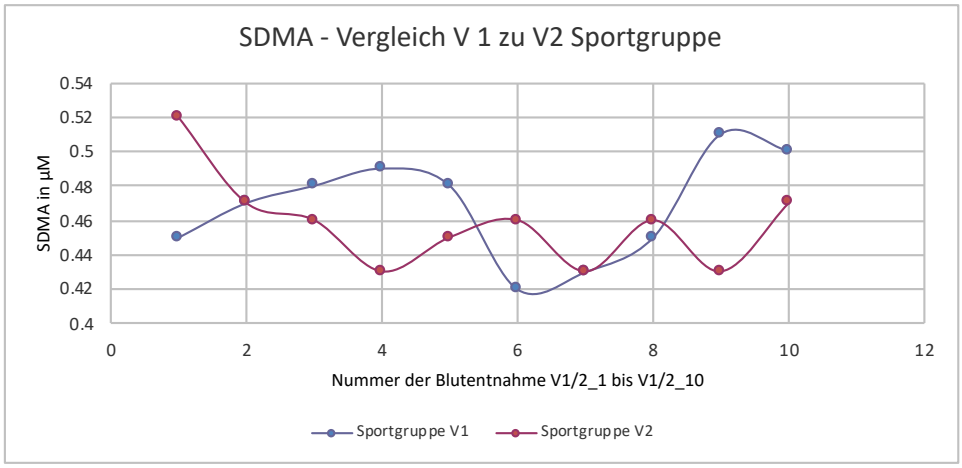

Diagramm 17: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe SDMA

SDMA - Vergleich V 2 zu V 3 Sport- und Kontrollgruppe		
	Sportgruppe V2	Sportgruppe V3
V_1 (A)	0.52	0.46
V_2	0.47	0.45
V_3	0.46	0.46
V_4	0.43	0.51
V_5	0.45	0.42
V_6	0.46	0.45
V_7	0.43	0.44
V_8	0.46	0.45
V_9	0.43	0.45
V_10	0.47	0.55

Tabelle 22: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe SDMA

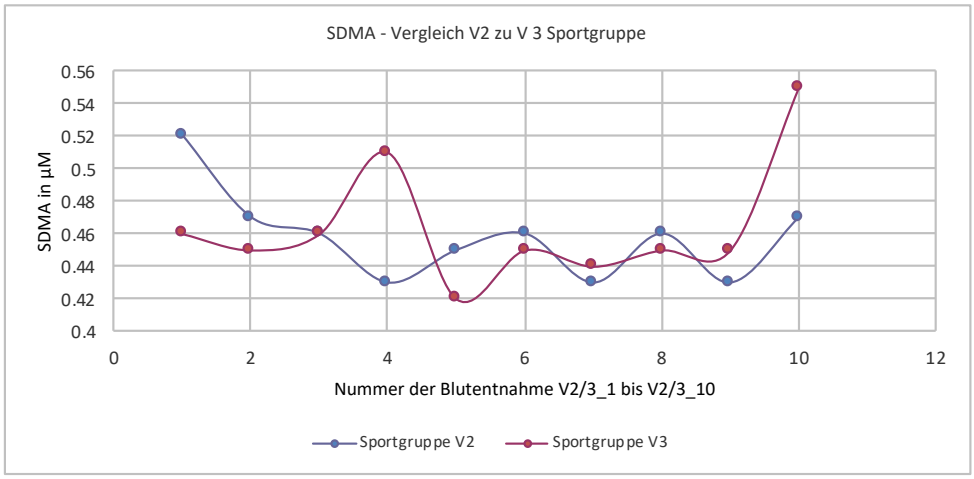

Diagramm 18: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe SDMA

Im Vergleich der Visite 1 bis 3 zeigen sich im Verlauf der Intervention keine wesentlichen Unterschiede in den SDMA-Werten.

4. Homoarginin im Verlauf der Visite 1 bis 3

Homoarginin - Vergleich V 1 zu V 2 Sport- und Kontrollgruppe		
	Sportgruppe V1	Sportgruppe V2
V_1 (A)	1.93	2.16
V_2	1.71	1.87
V_3	2.02	2.01
V_4	1.99	1.98
V_5	1.87	1.97
V_6	1.84	2.11
V_7	1.97	2.02
V_8	1.89	1.87
V_9	2.01	2.03
V_10	2.24	2.18

Tabelle 23: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe Homoarginin

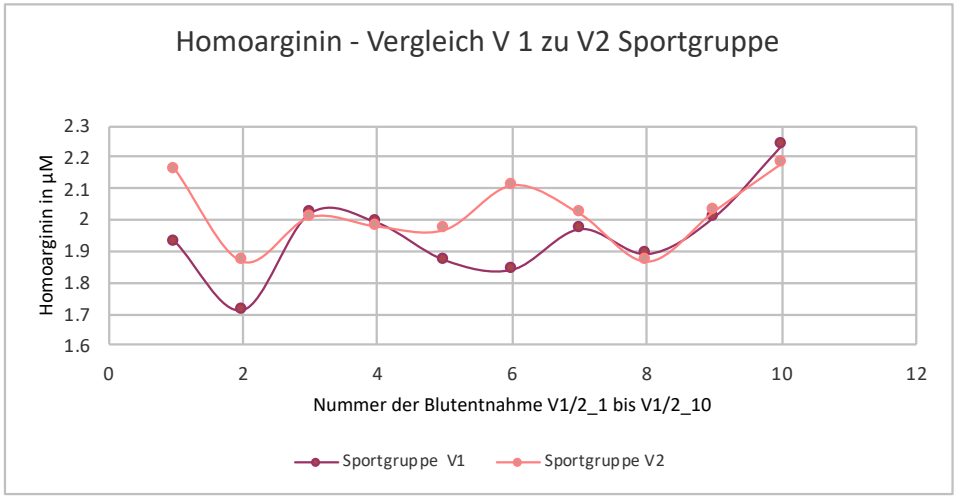

Diagramm 19: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe Homoarginin

Homoarginin - Vergleich V 2 zu V 3 Sport- und Kontrollgruppe		
	Sportgruppe V2	Sportgruppe V 3
V_1 (A)	2.16	2.1
V_2	1.87	1.88
V_3	2.01	2.38
V_4	1.98	2.3
V_5	1.97	2.03
V_6	2.11	2.25
V_7	2.02	2.23
V_8	1.87	2.15
V_9	2.03	2.19
V_10	2.18	2.31

Tabelle 24: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe Homoarginin

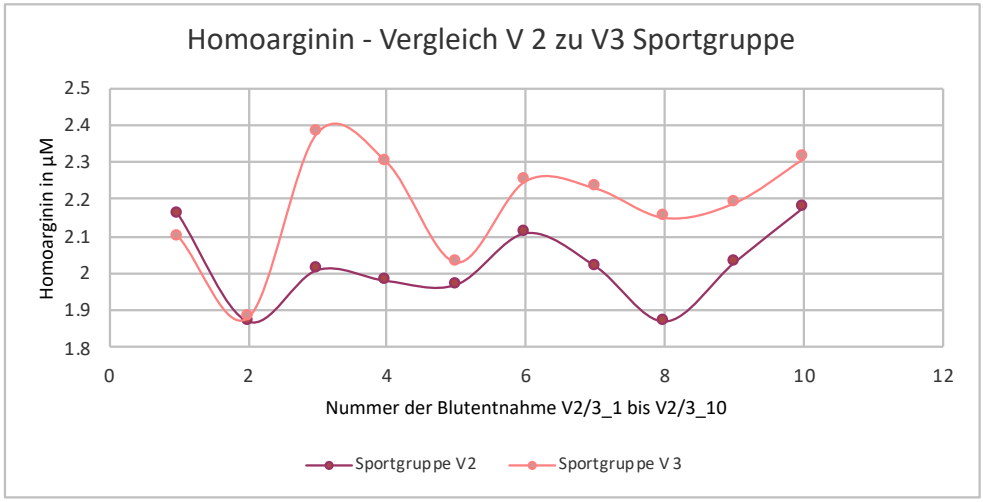

Diagramm 20: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe Homoarginin

Im Vergleich der Visite 1 bis 2 zeigen sich im Verlauf keine wesentlichen Unterschiede beim Homoarginin. Von Visite 2 zu 3 zeigt sich 3 Monate nach der Intervention ein höheres Homoarginin in der 3. Visite.

5. Diskussion

5.1. Schichtarbeit im pathopyhsiologischen Kontext

5.1.1. Zirkadiane Ryhthmik und Stoffwechselfunktionen

Die zirkadiane Rhythmik ist wesentlicher Bestandteil unserer physiologischen Prozesse und Einregelung auf einen Tag-/Nachtrhythmus. Das zirkadiane Uhrwerk befindet sich im Nucleus suprachiasmaticus (SCN), welcher an der Basis des Hypothalamus gelegen ist. Für den sog. Uhrenmechanismus bedarf es bestimmter Gene und Proteine, welche sich auf Änderungen dieses Rhythmus einstellen können. Ein Wechselspiel von Genaktivierung und -inhibition ermöglicht den 24-Stunden-Takt. Ein wichtiger Taktgeber ist der Lichtimpuls. Die Nebenniere besitzt auch eine zirkadiane Uhr, welche durch den Haupttaktgeber des SCN synchronisiert wird. Hierdurch ist der Kortikoidrhythmus beeinflusst. SCN- und Nebennierenuhr müssen synchron laufen. Ist dies nicht der Fall, kann der Kortikoidrhythmus gedämpft werden (Eichele, Oster 2008).

5.1.2. Schichtarbeit und zirkadiane Rhythmik

Das zirkadiane System generiert einen 24-Stunden Rhythmus, welcher physiologische Prozesse steuert und diese an die äusseren Umwelteinflüsse adaptiert. Eine Unterbrechung dieser Rhythmik bedeutet die Störung des biologisches Timings. Dieses kann auf verschiedenen Ebenen bzw. zwischen verschiedenen Organisationsebenen die molekulare bis zur Verhaltensebene beeinflussen (Qian und Scheer 2016). Schichtarbeit fördert eine Unterbrechung des natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus` sowie des Essverhaltens. In diversen Studien wie z.B. von Saksvik et al. (2011), Barcley et al. (2012), Flo et al. (2012), Czeisler et al. (2005), Davidson et al. (2006), Kubo et al. (2006) und Stevens et al. (2010) zeigte sich ein durch Schichtarbeit erhöhtes Risiko für Fatigue, Schlafstörungen, metabolischen Störungen und Depressionen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein wiederholtes Arbeiten während der Nacht zu abnormalen Hormonsekretionen führt und zu einer Störung der entsprechenden Kontrollmechanismen (Rehman et al. 2010, Arendt et al. 2010, Crispim et al. 2011 und Van Cauter et al. 2008). Das Review von Khan et al. (2018) befasste sich ausführlich mit dieser Problematik. Es zeigte die Vielschichtigkeit der Störung des zirkadianen Rhythmus sowie die von Tamagawa et al. (2012) und Saksvik et al. (2011) beschriebene Komplexität von Schichtarbeit in Hinblick auf Schlafqualität, Abgeschlagenheit, Schlafproblemen und Schlaflosigkeit. In der erwähnten Studie von Iwamoto et al. (2014) kann Schichtarbeit - auch “chronischer Jet-Lag” genannt werden - welcher die Expression von

zentralen “Uhrengene” unterdrückt. Davon sind vor allem der Nucleus suprachiasmaticus sowie die Melatonin und Glukokortikoid-Rezeptoren der Leber betroffen. Des Weiteren aber auch Zell-Zyklus-Gene wie c-Myc und p53, welche in der Tumorgenese eine wichtige Rolle spielen.

Die Studie von Allebrandt et al. (2011) befasste sich mit den verschiedenen regulatorischen Gene, welche im zirkadianen Rhythmus eine wichtige Rolle spielen. Diese können durch Schichtarbeit gestört werden und zu ernsten Gesundheitsproblemen führen. Die dadurch gestörte “Homöostase des Schlafs” kann ein weiteres Gen - SUR2 - beeinflussen, welches im Energie-Stoffwechsel und der Ätiologie der Kardiomyopathie eine wichtige Rolle spielt. In der von Khan erwähnten Studie von Oike et al. (2015) führt die Verschiebung des Tag/ Nacht-Zyklus zu Übergewicht, pathologischer Glukosetoleranz und einer Veränderung der Stoffwechselgene in der Leber. Aber nicht nur die Glukoseregulation ist von der Schichtarbeit negativ beeinflusst, auch die Hormone für die Regulierung von Appetit wie das Leptin werden beeinflusst. Durch die Störung des zirkadianen Rhythmus, werden die Leptin-Spiegel reduziert, was in der Folge zu erhöhtem Gewicht führen kann (Depner et al. 2014, Scheer et al. 2009).

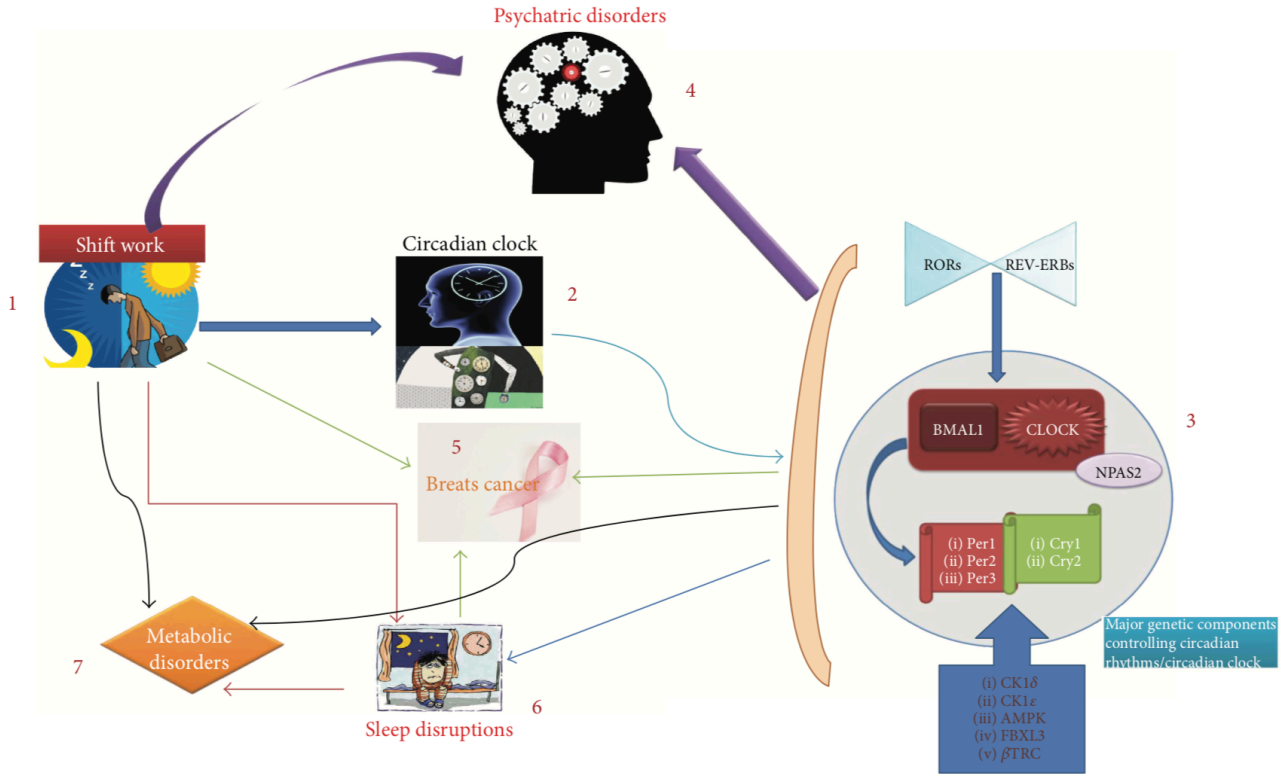

Abbildung 10: “The abnormalities associated with shiftwork. (1) Shiftwork primarily affects the circadian clock and leads to several disruptions and disorders. (2) Disruption in circadian clock further affects the circadian system and alters important gene expressions which play an important role in maintaining normal body functions. (3) BMAL1 and CLOCK genes are the key factors that control circadian rhythms. Any alteration in these groups of genes further alters the genetic expression of genes (Per 1–3 and Cry 1/2) involved in clock maintenance. Other factors and proteins which play a major role in circadian rhythm are RORs, REV-ERBs, CK1δ, CK1ε, AMPK, FBXL3 and βTRC. (4) Shiftwork either directly or through circadian system alterations may cause severe psychiatric disorders including major depression, anxiety, and mood disorders. (5) Due to exposure to light irregularly, shiftwork enhances the chances of breast cancer. Breast cancer development is promoted by sleep disruptions, circadian system imbalances, and dietary conditions. (6) Sleep disorders and disrupted sleep is another condition developed by shiftwork. (7) This disruption in sleep affects the metabolism and causes metabolic disorders including obesity. “ (Khan et al. 2018)

5.1.3. Schichtarbeit und Diabetes mellitus

Die Studie von Pan et al. (2011) konnte einen Zusammenhang zeigen zwischen Schichtarbeit und dem erhöhten Risiko an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken. Vor allem die Dauer (Anzahl der Jahre) der Schichtarbeit war mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Tätigkeit im Schichtdienst über mehr als 20 Jahre mit einem erhöhten Diabetes Risiko von 44% assoziiert ist. Als mögliche Mechanismen für diese Assoziation wurde die Unterbrechung der zirkadianen Rhythmik, die ungünstigen Veränderungen im Gesundheitsverhalten und die Schlafqualität angesehen. Dieses Ungleichgewicht der zirkadianen Rhythmik führt zu nachteiligen metabolischen und kardiovaskulären Ereignissen mit erniedrigtem Leptin-Spiegeln, Erhöhung von Glukose und Insulin, Erhöhung des arteriellen Blutdruckes und Reduzierung der Schlafqualität. Durch ein verändertes Gesundheitsverhalten, vor allem bei der Verschiebung der Nahrungsaufnahme, kann es zu einer Beeinflussung der postprandialen Glukose und den Insulin-Spiegeln sowie zu einer Erhöhung des BMI kommen. In der von Pan et al. erwähnten Studie von Ayas et al. (2003) konnte auch eine Korrelation zwischen Schlafqualität und erhöhter Diabetes Erkrankung gezeigt werden.

Die erwähnte Studie von Mikuni et al. (1983) konnte bereits einen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und einer höheren Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 feststellen. Andere

erwähnte Studien, wie z. B. De Bacquer et al. (2009), zeigten einen Zusammenhang zu einer erhöhten pathologischen Glukosetoleranz. In der Studie von Kawabe et al. (2014) wurde ein Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und diagnostischen Komponenten des metabolischen Syndroms (vor allem die Dyslipidämie) festgestellt.

5.1.4. Schichtarbeit als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die Studie von Scheer et al. (2009) konnte einen Zusammenhang zwischen negativen metabolischen und kardiovaskulären Konsequenzen und einer zirkadianen Abweichung zeigen. Es wird auf die Studien von Sack et al. (1992) und Roden et al. (1993) verwiesen, welche auf eine chronische Falschausrichtung zwischen dem endogenen "Uhrensystem" und der Schichtarbeit hinwiesen. Des Weiteren wird auf die Studien von Buijs et al. (2006) und Kohsaka et al. (2007) verwiesen, welche eine mögliche Ursache in der Schichtarbeit ansahen für negative metabolische und kardiovaskuläre Ereignisse. Buijs et al. (2006) hatte auf die regulatorischen Mechanismen des SCN hingewiesen, welche Leptin, Glukosetoleranz, Kortikosteroide und z. B. die hormonellen Signale zum Fettgewebe, Pankreas und Nebenniere beeinflussen. Brum et al. (2015) verweist in ihrem Review auf eine brasilianische Studie von Pimenta et al. (2012), welche ein 28%iges Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine Prävalenz von 33.4 % für arterielle Hypertonie bei Nachtarbeitern und somit ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Tagearbeitern nachwies. Die erwähnte britische Studie von Power, T. (2010) zeigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und pathologische Glukosetoleranz bei Männern, welche regelmässig in Schichtarbeit tätig waren. In einer japanischen Studie von Suwazono et al. (2008) zeigte sich das Risiko für arteriellen Hypertonus bei Schichtarbeitern. Es wurde die Vermutung geäussert, das Schichtarbeit genauso wie Alter und BMI ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für Bluthochdruck ist.

5.1.5. Arginin, seine methylierten Metabolite und Homoarginin im pathophysiologischen Kontext

Die Arbeit von Böger et al. (1996) befasste sich mit dem L-Arginin-NO-Stoffwechselweg und seiner Rolle in der Entstehung von Atherosklerose. Durch eine Verminderung der NO-Aktivität in den Gefässen kann es zu einer erhöhten Thrombogenität (Sneddon et al. 1988), Vasospasmen (Förstermann et al. 1988 und Vanhouffe et al. 1989) und erhöhter Leukozytenadhäsion (Kubes et al. 1991, Leder et al. 1993 und Tsao et al. 1994) kommen. Es konnte gezeigt werden, das die intravenöse Gabe von L-Arginin die NO-abhängige

Vasodilatation induzieren konnte (Bode-Böger et al. 1994 und Kanno et al. 1992) und L-Arginin die Thrombozytenaggregation reduziert (Bode-Böger et al. 1994). In der Studie von Bahls et al. (2015) konnte eine Korrelation zwischen einer erniedrigten Arginin - Konzentration und dem Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques dargestellt werden. Bahls et al. (2015) verwies des Weiteren auf eine Kohortenstudie aus Peru (Chirinos et al. 2008), welche Arginin als prognostischen Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt und eine positive Korrelation zwischen Arginin und einem arteriellen Hypertonus sowie niedriger arterieller Kompliance herstellte.

In der Studie von Stühlinger et al. (2002) konnte eine signifikante Beziehung zwischen einer Insulinresistenz und erhöhter ADMA-Konzentration im Plasma nachgewiesen werden. In der von Stühlinger erwähnten Studie von Steinberg et al. (2012) präsentierten sich Hinweise für eine endotheliale Dysfunktion und eine verringerte Vasorelaxation bei reduzierter Insulinsenstivität. Des Weiteren hat die Studie (Balletshofer et al. 2000) eine erniedrigte NO-induzierte Dilatation der Gefässe bei Insulinresistenz gezeigt. Gleichzeitig zeigte sich, das der Effekt von erhöhter ADMA-Konzentration durch die Gabe von L-Arginin aufgehoben werden konnte. Es konnte nachgewiesen werden, das die basale NO-Produktion bei Probanden mit pathologischer Glukosetoleranz erniedrigt ist (Petrie et al. 1996). In Zusammenschau diverser Studien, kann gesagt werden, das es eine Korrelation zwischen den NO abhängigen Gefässrelaxation und Insulinsensitivität gibt. Die Arbeit von Landim et al. (2009) stellte die direkten Zusammenhänge zwischen ADMA und SDMA als Risikofaktoren für eine endotheliale Dysfunktion heraus. Vor allem die Möglichkeit von ADMA die 3 Isoformen der NOS zur inhibieren (Pou et al. 1999) wurde dargestellt. Auch SDMA kann durch die Inhibition des L-Arginin Transportes die NO-Produktion indirekt negativ beeinflussen. Auch konnte nachgewiesen werden, das die DDAH-Aktivität im Diabetes-Mausmodell erniedrigt war, bei gleichzeitig erhöhtem ADMA-Spiegel (Lin et al. 2002). Die Studie von Konya et al. (2015) beschäftigte sich mit ADMA als Biomarker für kardiovaskuläre Komplikationen im Rahmen von Diabetes mellitus. In der Studie konnte ein signifikant höherer ADMA-Wert in der Diabetes Gruppe mit kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden. In weiteren Studien konnte zum Beispiel anhand von Tiermodellen ein erhöhter Blutdruck, erniedrigte NO-Plasmawerte und eine geringere gefässrelaxierende Wirkung nach ADMA-Infusionen gezeigt werden (De Gennaro, C. et al. 2007). Konya et al. nennt ADMA vor allem einen “Risikofaktor” für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen.

In der Studie von Tommasi et al. (2018) geht es vor allem um die pathophysiologische Relevanz von Homoarginin als Inhibitor der Arginase, ein Enzym des Harnstoff-Zyklus, welches Arginin zu Ornithin und Harnstoff abbaut. Daraus würde sich der protektive Effekt von Homoarginin im Arginin-NO-Stoffwechselweg folgern. Weitere Studien haben sich mit Homoarginin und diesem Zusammenhang befasst und einerseits Homoarginin als Substrat der Arginase 1 gesehen (Reczowski et al. 1994 und Hunter et al. 1945) andererseits als Inhibitor der Arginase 2 (Berüter, J. et al. 1978, Ikemoto, M. et al. 1990, Hrabal, A. et al. 1994). Diese Studie zeigte eine signifikante Inhibition der Arginase 1 und 2 durch Homoarginin, jedoch in höheren Konzentrationen als die physiologischen Plasmalevel. Des Weiteren wurde für beide Enzyme lediglich eine inhibitorische Wirkung festgestellt. Da jedoch die Signifikanz der physiologischen Konzentration fehlt, wird durchaus die biologische und klinische Relevanz für kardioprotektive Effekte von Homoarginin in Frage gestellt.

5.2. Kann tageszeitlich definiertes Training zu einer signifikanten Veränderung im L-Arginin/ ADMA-Stoffwechsel führen?

Die Studie von Gomes et al. (2008) konnte einen positiven Effekt durch körperliches Training bei Probenden mit metabolischem Syndrom und Gesunden sehen. Es konnte ein Anstieg von NO nachgewiesen werden bei gleichzeitigem Sinken der ADMA-Werte. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, das sportliche Aktivität zu einer Hochregulation der NO-Aktivität beiträgt. Als Ursache hierfür wird ein sogenannter Shear Stress, also die Beanspruchung der Gefässe durch Spannung angesehen (Majorana, A. et al. 2003). Ein Phänomen, welches auch durch die erhöhte Freigabe von NO gesehen wurde, ist die sogenannte “Post-Exercise Hypotension” - die Erniedrigung des Blutdrucks nach sportlicher Beanspruchung (Chobanian, A.V. et al. 2003). Dieser von Simoes et al. (2013) erwähnte Report beschäftigte sich unter anderem mit der Prävention und Behandlung von Bluthochdruck. Simoes et al. nutzte für die Studie die Fahrradergometrie. Während der Aktivität wurden Blutproben entnommen, welche zeigten, das es zu einer höheren NO-Konzentration nach der sportlichen Aktivität kommt. Jedoch zeigte sich im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein niedrigerer NO-Spiegel. Der Grund hierfür könnte der höhere oxidative Stress sowie die Inflammation sein, welche Inhibitoren der NO-Synthese sind. Dennoch präsentierten sich für die Diabeter-Gruppe positive Effekte durch die sportliche Aktivität. Eine weitere Studie befasste sich mit dem Effekt von Hyperglykämie in Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Hierbei konnte Weili et al. (2007) einen positiven Effekt von Sport auf

die Durchblutung respektive auf die Gefässerweiterung und damit höherer Durchblutung zeigen. Auch konnte gezeigt werden, das eine Hyperglykämie eine Minderung der Durchblutung zur Folge hat.

5.3. Auswertung der Studiendaten

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden ob es durch tageszeitlich definiertes Training zu einer signifikanten Veränderung im L-Arginin/ ADMA-Stoffwechsel kommen kann. Wir wollten zeigen, das Arginin durch Nachtschicht-Arbeit negativ beeinflusst wird. Gleichzeitig seine Metabolite erhöhte Werte aufzeigen. Des Weiteren sollte durch die Intervention - Sport - dieses Verhältnis positiv beeinflusst werden. Im Verlauf der Intervention sollte es hier zu einem Anstieg von L-Arginin kommen und gleichzeitig die Metabolite ADMA und SDMA sinken. Homoarginin als weiterer protektiver Faktor sollte sich ein einem ähnlichen Verhältnis präsentieren wie L-Arginin.

Die Auswertung der Daten ist mit Windows Excel 16.11 erfolgt. Die Daten sind nach Visite 1, 2 und 3 sowie entsprechend der Laborparameter Arginin, ADMA, SDMA und Homoarginin geordnet.

V (Visite) 1 ist der Untersuchungszeitraum vor der Intervention. V1_1 (V2_1/ V3_1) bis V1_10 (V2_10/ V3_10) bezeichnet die 3-stündlichen Blutentnahme - Zeitpunkte. Visite 2 ist der Untersuchungszeitraum unmittelbar nach der 3-monatigen Intervention. Visite 3 fand 3 Monate nach Beendigung der Intervention statt.

5.3.1. Arginin

Nach Auswertung konnte nur ein geringer Unterschied zwischen den Nicht-Nachtschicht- und den Nachtschicht-Probanden gesehen werden. In der 1. Visite werden die 3 Gruppen miteinander verglichen. Die Nicht-Nachtschicht-Probanden zeigen hier einen leicht höheren Arginin-Wert im Vergleich zu den beiden Nachtschichtgruppen. Direkt nach der Intervention zeigte die Kontrollgruppe einen leicht höheren Arginin-Wert als die Sportgruppe. In der graphischen Darstellung der 3. Visite konnte keine wesentliche Differenz im Arginin-Wert zwischen der Kontrollgruppe im Vergleich zur Sportgruppe gesehen werden.

Die Hypothese von niedrigeren Werte in den Gruppen der Nachtschicht-Probanden sowie einem Anstieg von Arginin nach Intervention kann hier nicht belegt werden.

5.3.2. ADMA

Es zeigte sich in der graphischen Darstellung der 1. Visite innerhalb von 24 Stunden keine wesentliche Differenz im ADMA-Wert zwischen der Nicht-Nachtschicht-Gruppe im Vergleich zu der Kontroll- und Sportgruppe. In der 2. Visite präsentierte sich ein höherer ADMA - Wert in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der graphischen Darstellung der 3. Visite konnte ein höherer ADMA-Wert in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gesehen werden.

Die Hypothese von höheren Werten in der Gruppe der Nachtschicht-Probanden kann auch hier nicht gesehen werden. Des Weiteren zeigte sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe (ohne Sport) ein niedriger ADMA-Werte als bei der Sportgruppe nach der Intervention.

5.3.3. SDMA

In der graphischen Darstellung der 1. Visite zeigte sich ein höherer SDMA-Wert in der Nicht-Nachtschicht-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Sportgruppe zeigte die niedrigsten SDMA-Werte. In der 2. Visite konnte ein höherer SDMA - Wert in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Sportgruppe gesehen werden. In der graphischen Darstellung der 3. Visite präsentierte sich keine wesentliche Differenz im SDMA-Wert zwischen der Kontrollgruppe im Vergleich zur Sportgruppe. Die Hypothese von höheren Werten in der Gruppe der Nachtschicht-Probanden kann hier nicht gesehen werden. Des Weiteren zeigte sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe (ohne Sport) ein niedriger SDMA-Werte in der Sportgruppe direkt nach der Intervention.

5.3.4. Homoarginin

In der graphischen Darstellung zeigte sich in der 1. Visite innerhalb von 24 Stunden ein höherer Homoarginin-Wert in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Nicht-Nachtschicht-Gruppe zeigt die niedrigsten Homoarginin-Werte. In der graphischen Darstellung der 2. Visite konnte ein höherer Homoarginin - Wert in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gesehen werden. In der 3. Visite zeigten sich auch höhere Homoarginin-Werte in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch hier konnte die Hypothese von niedrigeren Werten bei den Nachtschicht-Probenden nicht belegt werden. In allen 3 Phasen der Studie waren die Homoarginin-Werte in der Sportgruppe am höchsten.

5.3.5. Vergleich der Visiten 1 bis 3

Im Vergleich der Visite 1 zu 2 zeigt sich direkt nach der Intervention Sport kein wesentlicher Unterschied im L-Arginin Verlauf. Im Vergleich von Visite 2 zu 3 zeigen sich höhere L-Arginin-Werte 3 Monate nach der Intervention.

Im Vergleich der Visite 1 zu 2 zeigen sich höhere ADMA-Wert nach der Intervention. Im Vergleich von Visite 2 zu 3 zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im ADMA-Verlauf.

Im Vergleich der Visite 1 bis 3 zeigen sich im Verlauf vor und unmittelbar nach der Intervention, sowie 3 Monate nach der Intervention Sport keine wesentlichen Unterschiede in den SDMA-Werten.

Im Vergleich der Visite 1 bis 2 zeigen sich im Verlauf keine wesentlichen Unterschiede beim Homoarginin. Von Visite 2 zu 3 zeigt sich 3 Monate nach der Intervention ein höheres Homoarginin in der 3. Visite.

Auch hier kann nicht belegt werden, das es durch die Intervention Sport im Verlauf zu wesentlichen Änderungen im L-Arginin-Verlauf, seiner Metabolite und Homoarginin kommt.

5.4. Kritische Reflexion und Resümee

Diese Studie sollte einen Zusammenhang zwischen dem L-Arginin/ ADMA Stoffwechselweg und Schichtarbeit bzw. Nachtschichtarbeit darstellen.

Seit der Entdeckung des Stickstoffmonoxids und der physiologischen Wirkweise, haben sich Studien mit den pathophysiologischen Zusammenhängen befasst. Angefangen mit einem wichtigen “Baustein” für die Entstehung von NO - dem L-Arginin - über die beeinflussenden Faktoren der NO-Synthasen - z. B. ADMA und SDMA - sowie der “Nebenwirkungen” eines gehemmten Arginin - NO - Stoffwechselweges. Vorrangig gehören kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen zum Forschungsschwerpunkt. Einige Studien postulieren ADMA als einen Marker für z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen. Des Weiteren ist, auf Grund zunehmender Schichtarbeit, ein weiteres Forschungsgebiet die Unterbrechung der zirkadianen Rhythmik und hierdurch auch die negative Beeinflussung des NO - Stoffwechselweges. Eine grosse Herausforderung einzelner Studien, vor allem in der Datenauswertung ist eine kleine Studienpopulation sowie eine kurze Studiendauer. In der Studie von Pan et al. war auf diese Probleme anderer Studien bezüglich der Datenauswertung hingewiesen worden. Pan et al. (2011) nennt dies “methodische Probleme”, welche vor allem eine zu geringe Anzahl an Studienteilnehmern und zu wenig Informationen bezügliche der Schichtarbeit sind. Problematisch hierbei ist die Interpretation der ausgewerteten Daten.

Neben einer grossen Probandenpopulation (weit über 200.000 ProbandInnen) und einem langen Studienzeitraum (Follow-up 18 Jahre), war in der Studie von Pan et al. die Dauer der Schichtarbeit und dementsprechend das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, in die Datenauswertung mit einbezogen worden. Im Review von Brum et al. (2016) wurden diverse Studien zitiert, welche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und dem metabolischen Syndrom herstellen konnten. Zum Beispiel die britische Studie von Thomas et al. (2010) mit ca. 8000 ProbandInnen zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen gesundheitsfördernden Gewohnheiten und Schichtarbeit in Bezug auf kardiovaskulärer Risiken. Jedoch in einer Studie von Tsikas et al. (2018) wird der pathophysiologische Zusammenhang, welcher von vielen Studien herausgearbeitet wurde als paradox dargestellt. Es werden ADMA und SDMA als endogene Inhibitoren der NO-Synthase bezeichnet. Folgend kommt die Studie zu dem Ergebnis, das es sich um sehr geringe Einflüsse auf den NO-Stoffwechsel und somit auch auf kardiovaskuläre Risiken handelt und freie ADMA und SDMA-Konzentrationen bei diversen Erkrankungen gemessen werden können. Diese Studie wird gegenwärtig nicht durch weitere Studien gestützt. Auch Homoarginin wird in der Studie als gering massgebend bezeichnet, da auch dessen Konzentration bei vielen Erkrankungen leicht erniedrigt sein kann.

Bezüglich der vorliegenden Studie kann das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Nachtschichtarbeit sowie der Intervention auf eine geringe Population und eine, im Vergleich mit anderen Studien, kurze Studiendauer zurückgeführt werden. Des Weiteren war ein Vergleich zum Beispiel nach Alter, Geschlecht, Dauer der Tätigkeit im Schichtsystem sowie der Häufigkeit der Nachtschichten nicht möglich. Auch die Einflüsse von gesundheitsfördernden Massnahme, wie zum Beispiel Ernährung und Sport, konnten in der Studie nicht weiter untersucht werden, bzw. wurden als mögliche Einflussfaktoren nicht berücksichtigt.

Die weltweite Zunahme von Schichtarbeit führt zur zusätzlichen Prävalenz von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen und sollte trotz “paradoxer” Studienergebnisse der hier zitierten Studie im Zusammenhang zwischen Schichtarbeit respektive Nachtschichtarbeit weiter untersucht werden. Sollte sich ADMA als relevanter Marker herausstellen, kann eventuell im Verlauf die Entstehung einer entsprechenden Erkrankung frühzeitig positiv beeinflusst werden. Auch ist sicherlich die Forschung bezüglich medikamentöser Inhibition von ADMA und SDMA zukunftsweisend.

6. Zusammenfassung

Ein wichtiger Bestandteil in der Regulation der Stoffwechselvorgänge im menschlichen Körper ist die zirkadiane Rhythmik. Als Schrittmacher hierfür sind der Ncl. suprachiasmaticus, die sogenannten “Uhr-Gene” und, als “Abgleich” mit der Umwelt, der retinale Licht-Input verantwortlich. Diese sorgen für einen geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus und eine zirkadiane Periodik in der Sekretion von Neurotransmittern. Ein gutes Beispiel für diese zirkadiane Steuerung ist die Nebenniere mit ihrer Tageszeit abhängigen Sekretion der Kortikoide (Behrends et al. 2009, S. 769; Kalsbeek et al. 2014; Eichele, Oster 2008).

Auch die Blutglukose Homöostase unterliegt der zirkadianen Kontrolle. Sie ist dabei nicht nur von der Nahrungsaufnahme, sondern auch von der endogenen Glucoseproduktion abhängig (Kalsbeek et al. 2014).

Diabetes mellitus Typ 2 stellt eine Störung der Blutglukose-Homöostase dar und resultiert vor allem aus einer gestörten Aufnahme von Insulin. Verantwortlich hierfür ist die Insulinresistenz und eine Betazellfunktionsstörung im Pankreas (Siegenthaler, Blum 2006, S. 83f). Eine hormoninduzierte Insulinresistenz kann durch ein Überangebot von Glukokortikoiden und Katecholaminen entstehen (Siegenthaler, Blum 2006, S. 87f). Das große Problem des Typ 2 Diabetes stellen die Folgeerkrankungen vor allem im kardiovaskulären Bereich dar.

Ein wesentlicher Störfaktor der zirkadianen Rhythmik ist die Schichtarbeit. In epidemiologischen Studien konnte bereits ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen Schichtarbeit und dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2. Auch gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen von zirkadianen Schlüsselgenen und einer erhöhten Anfälligkeit für Typ-2-Diabetes (Rakshit et al. 2014).

Das im Körper ubiquitär vorkommende Stickstoffmonoxid ist als Vasodilatator an der Durchblutungsregulation beteiligt und spielt eine Rolle in der unspezifischen Immunabwehr. Die Synthese erfolgt mit Hilfe einer NO-Synthase. Die endotheliale Isoform NOS 3 ist für die Regulation des Gefäßtonus verantwortlich (Förstermann et al. 2012). Der Mangel an NO führt neben einer verringerten vasodilatatorischen Kapazität zu pathogenetischen Prozessen, die nicht nur zur Entstehung, sondern auch dem Progress der Atherosklerose beitragen (Böger et al. 1996).

L-Arginin ist eine Aminosäure deren Biosynthese ausgehend von Glutaminsäure stattfindet (Lübke et al. 1975, S. 18 - 19). ADMA und SDMA sind Methylderivate von L-Arginin und unterscheiden sich durch die Lokalisation der Methylgruppe am Stickstoffatom (Böger 2003, Bahls et al. 2015). Sie sind Marker der endothelialen Dysfunktion und wurden bei zahlreichen

metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen mit erhöhter Plasmakonzentration nachgewiesen (Pope et al. 2009).

Homoarginin ist eine essentielle Aminosäure und ein Analogon des Arginin. Hohe Konzentrationen an Homoarginin sind assoziiert mit höherer endothelialer Funktion, eine erniedrigte Serumkonzentration ist assoziiert mit einer renalen Dysfunktion und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (Tommasi et al. 2018).

Die Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) ist ein ADMA-abbauendes Enzym, welches ADMA zu L-Citrullin und Dimethylamin ab. Es zeigt sich, das die Regulation der intrazellulären ADMA-Konzentration durch die DDAH-Aktivität zu einer NO-Bildung führt (Böger 2003, Teelink et al. 2009).

Es wurde nachgewiesen, dass Insulin den L-Arginin - NO Stoffwechselweg aktivieren kann. Über eine Aktivierung des L-Arginin - NO - Stoffwechselweges kann Insulin eine Vasodilatation induzieren. Eine Insulinresistenz führt zu einer abnormalen Regulation des L-Arginin-Transports (Rajapakse et al. 2013). Diabetes mellitus beeinträchtigt die Verfügbarkeit von NO was zu einer endothelialen Dysfunktion, Entzündungsprozessen und oxidativen Stress führt. Ein wesentlicher Marker dieser durch Diabetes verursachten endothelialen Dysfunktion ist das ADMA (Tousoulis et al. 2013). Es wurde nachgewiesen, dass Patienten mit der höchsten ADMA Plasmakonzentration die niedrigste Glukosetoleranz aufweisen (May et al. 2014).

Die vorliegende Studie konnte keinen sichtbaren Unterschied zwischen den Probanden der Nicht-Nachtschicht-Gruppe und der Nachtschicht-Gruppe darstellen. Dies könnte unter anderem auf eine geringe Studienpopulation sowie kurze Interventionszeit/ Studiendauer zurück zuführen sein.

Die unspezifischen Studien-Ergebnisse bezüglich pathophysiologischer Zusammenhänge und zum Teil paradoxer Studienergebnisse, sollten vor allem wegen der weltweiten Zunahmen an Betroffenen, welche in rotierenden Schichten arbeiten und der steigenden Prävalenz von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen für L-Arginin-NO-ADMA/SDMA sowie Homoarginin als wichtiges Forschungsgebiet bestehen bleiben. Die Möglichkeit eines neuen Markers für diese Erkrankungen und die Notwendigkeit des positiven Einflusses (z.B. medikamentös oder durch fördernde Massnahmen wie Sport) muss ein Forschungsschwerpunkt bleiben.

Summary

An important component in the regulation of metabolic processes in the human body is the circadian rhythm. As a pacemaker for this are the Ncl. suprachiasmatic, the so-called "clock genes" and, as a "balancing" with the environment, the retinal light input responsible. These provide a controlled sleep-wake rhythm and a circadian periodic secretion of neurotransmitters. A good example of this circadian control is the adrenal gland with its time-dependent secretion of corticosteroids (Behrends et al., 2009, p 769; Kalsbeek et al., 2014, Eichele, Oster 2008).

Also, the blood glucose homeostasis is subject to circadian control. It is not only dependent on food intake but also on endogenous glucose production (Kalsbeek et al., 2014).

Diabetes mellitus type 2 is a disorder of blood glucose homeostasis and results mainly from a disturbed intake of insulin. Responsible for this is the insulin resistance and a beta cell dysfunction in the pancreas (Siegenthaler, Blum 2006, p. 83f). Hormone-induced insulin resistance can be caused by an oversupply of glucocorticoids and catecholamines (Siegenthaler, Blum 2006, p. 87f). The major problem of type 2 diabetes is the sequelae, especially in the cardiovascular area.

A major disruptive factor in circadian rhythms is shiftwork. Epidemiological studies have already shown a correlation between shiftwork and the onset of type 2 diabetes mellitus. There is also evidence for a link between genetic variations of circadian key genes and increased susceptibility to type 2 diabetes (Rakshit et al., 2014).

The ubiquitous nitrogen monoxide is involved in circulatory regulation as a vasodilator and plays a role in the nonspecific immune defense. The synthesis takes place with the aid of an NO synthase. The endothelial isoform NOS 3 is responsible for the regulation of vascular tone (Förstermann et al., 2012). The lack of NO leads, in addition to reduced vasodilatory capacity, to pathogenetic processes that contribute not only to the onset, but also the progression of atherosclerosis (Böger et al., 1996).

L-arginine is an amino acid whose biosynthesis takes place starting from glutamic acid (Lübke et al., 1975, pp. 18-19). ADMA and SDMA are methyl derivatives of L-arginine and differ in the localization of the methyl group on the nitrogen atom (Böger 2003, Bahls et al., 2015). They are markers of endothelial dysfunction and have been demonstrated in numerous metabolic and cardiovascular diseases with increased plasma concentrations (Pope et al., 2009).

Homoarginine is an essential amino acid and an analog of arginine. High levels of homoarginine are associated with higher endothelial function, a decreased serum concentration is associated with renal dysfunction and increased cardiovascular mortality (Tommasi et al., 2018).

Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) is an ADMA-degrading enzyme that degrades ADMA to L-citrulline and dimethylamine. It turns out that the regulation of the intracellular ADMA concentration by the DDAH activity leads to NO formation (Böger 2003, Teelink et al., 2009).

Insulin has been shown to activate the L-arginine-NO pathway. By activating the L-arginine NO pathway, insulin can induce vasodilation. Insulin resistance leads to abnormal regulation of L-arginine transport (Rajapakse et al., 2013). Diabetes mellitus impairs the availability of NO, leading to endothelial dysfunction, inflammatory processes and oxidative stress. An important marker of this diabetes-induced endothelial dysfunction is ADMA (Tousoulis et al., 2013). Patients with the highest ADMA plasma concentration have been shown to have the lowest glucose tolerance (May et al., 2014).

The present study could not show a visible difference between the subjects of the non-night shift group and the night shift group. This could be due, among other things, to a low study population and short intervention time / duration of study.

The nonspecific study results regarding pathophysiological contexts and partly paradoxical study results, should be mainly due to the global increases in those working in rotating shifts and the increasing prevalence of cardiovascular and metabolic diseases for L-arginine-NO-ADMA / SDMA and homoarginine remain as an important field of research. The possibility of a new marker for these diseases and the need for positive influence (for example, medicines or promotional measures such as sports) must remain a focus of research.

7. Abkürzungs- und Fremdwort Verzeichnis

ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	Advanced Glycosylation (End)products (Proteine oder Lipide, die glykiert werden durch Kohlenhydrate)
Aliquot	Teilportion einer Plasmaprobe
Beta-Zellen	Zellen in der Bauchspeicheldrüse, die Insulin produzieren
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute
Chiasma opticum	Sehnervenbahn - Kreuzung
Citrat	Stoff, der in Blutproben die Koagulation (Verklumpung) verhindert
DDHA	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
DMA	Dimethylarginin
DNA	Desoxyribonukleinacid = Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Puffer, der in Blutproben die Koagulation verhindert
Ergometrie	Messung von kardiovaskulären Leistungsparametern bei gezielter körperlicher Belastung, stufenförmiger Belastungstest
Fatigue	Müdigkeit, Erschöpfung
FINDRISK	Finnish Diabetes Risk Score
Fluoride/ Oxalate	Blutprobenbehälter für Glukose, die Stoffe sollen die Blutprobe stabilisieren und den Glukoseabbau im entnommenen Blut verhindern
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GWAS	Genome-Wide Association Study
HbA1c	sogenanntes Blutzuckergedächtnis, glykiertes Hämoglobin
Hemostasis	Blutprobe für Blutgerinnungsparameter
Inflammation	Blutprobe für Entzündungsparameter

Informed Consent	Informierte Einwilligung oder auch Einwilligung nach erfolgter Aufklärung, Einwilligung nach Information und Aufklärung z.B. bei medizinischen Behandlungen oder bei klinischen Studien
Inzidenz	Epidemiologie, Häufigkeit von Neuerkrankungen
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
LiHep	Lithium-Heparin, Blutprobenbehälter für die Klinische Chemie
LMU	Ludwig - Maximilians Universität München
MW	Mittelwert
Makroangiopathie	Erkrankungen der großen Blutgefäße
Makulopathie	Erkrankung der Makula = gelber Fleck auf der Netzhaut die Stelle des schärfsten Sehens
Mikroangiopathie	Erkrankungen der kleinen Blutgefäße
MCTQ	Munich Chronotyp Questionnaire
Metabolomics	Stoffwechselanalyse
Monovette	Blutentnahmeröhrchen
Nephropathie	Erkrankung der Nieren
Neuropathie	Erkrankung des Nervensystems
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase, Enzym für die Umwandlung von Arginin in Stickstoffmonoxid
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
on ice	auf Eis gekühlt
PAX Gene	Paired-box Gene, kodieren für gewebespezifische Transkriptionsfaktoren, mit PAX Gene Tubes wurde Blut für die Aufarbeitung von RNA gewonnen

Plasma	Blutplasma = nicht-zellulärer Anteil des Blutes, der durch Zentrifugation gewonnen wird
Predose	1. Blutentnahme vor dem oGTT
Prädiabetes	Vorstufe des Diabetes mellitus Typ II
Prävalenz	Epidemiologie, Häufigkeit einer Krankheit in einer Bevölkerung
Retinopathie	Erkrankung der Netzhaut
RNA	Ribonukleinacid = Ribonukleinsäure
room temperature	Raumtemperatur
SCN	Nucleus suprachisamaticus
Screening	Voruntersuchung
SDMA	symmetrisches Dimethylarginin
Second messenger	Struktur im Verlauf einer Signalkaskade
Spirometrie	Messung des Atemvolumens zur Beurteilung der Lungenfunktion
STABW	Standardabweichung
TNF alpha	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
TUBE	Blutentnahmeröhrchen

8. Quellenverzeichnis

8.1. Literaturquellen

Ali, MK. et al.; Diabetes: An Update on the Pandemic and Potential Solutions. Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. Chapter 12; Download zuletzt am 28.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525150/

Aschoff, J.: Circadiane rhythyms in Man, Science Vol. 148, 11. June 1965; P. 1427-1437; Download zuletzt am 21.01.2019: https://mechanism.ucsd.edu/teaching/F11/philbiology2011/aschoff.circadianrhythmsinman.1965.pdf

Bahls, M. et al; L-Arginine and SDMA Serum Concentrations Are Associated with Subclinical Atherosclerosis in the Study of Health in Pomerania (SHIP); Published in PLoS One. 2015; 10(6):e0131293.; Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476678/

Behrends et al; Duale Reihe Physiologie; Thieme Verlag Stuttgart; Ludwigsburg 2009

Borg, G.; Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität; Dtsch Ärztebl 2004; 101(15): A-1016 / B-840 / C-821, Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.aerzteblatt.de/archiv/41326/Anstrengungsempfinden-und-koerperliche-Aktivitaet

Böger, R. H. et al.; The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications; Review article, Atherosclerosis 127 (1996) 1 - 11, Elsevier - Verlag

Böger, R. H.; Die Entdeckung eines neuen kardiovaskulären Risikofaktors. Hemmung der endothelialen NO-Synthase durch asymmetrisches Dimethylarginin; internist. prax. 43, 371-384 (2003) Hans Marseille Verlag GmbH München

Brum, M.C. et al.; Shift work and its association with metabolic disorders; Diabetology and Metabolic Syndrome (2015) 7:45; Download zuletzt am 29.11.2018, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436793/

Brunton, S.; Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. J Fam Pract. 2016 Apr;65(4 Suppl). pii: supp_az_0416. Review.; Download zuletzt am 28.11.2018; https://www.mdedge.com/jfp/custom/pathophysiology-type-2-diabetes-evolution-our-understanding-1

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Fachinformationen Fragebögen: Pittsburg Schlafqualitätsindex; www.dgsm.de; Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_psqi.php

Drexler, H. Prof. et al.; Endothelfunktion und kardiovaskuläre Erkrankungen, 2003, UNI-MED Verlag AG, 28323 Bremen, Printed in Germany

Eichele, G.; Oster, H. ; Forschungsbericht 2008 - Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie: Chronobiologie: Das genetische Netzwerk der zirkadianen Uhr koordiniert die Wechselwirkung zwischen Lebewesen und Umwelt; Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.mpibpc.mpg.de/327366/research_report_318255

EuRhythDia URL: http://www.eurhythdia.eu/ Download am 8.7.2014

Förstermann, U. et al.; Nitric oxide syntheses: regulation and function, Eur Heart J 2012 Apr; 33(7): 829-837; Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345541/

Gomes, V.A. et al.: Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome; Nitric Oxide 2008 Dec; 19(4): 345-50, Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860308003650?via%3Dihub

Gröber, U.; Mikronährstoffe - Beratungsempfehlung für die Praxis, 2. Auflage 2006, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, Printed in Germany, Druck Donauwörth 2006

Groos, G.: Regulation of the circadian sleepwalk cycle, Sleep 1982, 6th European Congress on Sleep Research, Zürich 1982, S. 19

Haarmann, T.; Neue Waffen gegen die Diabetes-Pandemie; Spektrum der Wissenschaft Magazin vom 24.03.2015; URL: http://www.spektrum.de/magazin/neue-waffen-gegen-die-diabetes-pandemie/1337221; Download zuletzt am 06.06.2016

Kahmann, H. Dr.; Langfristige Strukturwandlungen und Anpassungsprozesse der britischen Baumwollindustrie unter dem Einfluss der Industrialisierung in Indien und anderen asiatischen Ländern; Westdeutscher Verlag Köln; Opladen 1960

Kalsbeek, A. et al; Circadian control of glucose metabolism; March 2014; Published in Molecular Metabolism 3 (2014) 372 - 383; Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060304/

Kawabe, Y. et al.; Relationship between shift work and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components; J Atheroscler Thromb, 2014; 21:000-000, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/21/7/21_19380/_article

Khan, S. et al.; Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems; International Journal of Genomics; Volume 2018, Article ID 8576890, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5828540/

Kirkamm, R.: ADMA - Asymmetrisches Dimethylarginin - Kardiovaskulärer Risikofaktor und endogener Inhibitor der NO-Synthase, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://www.preventnetwork.com/admin_basics/Druckversion.php?pv_id=411&pv_tid=59

Konya, H. et al.; Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus; World J Exp Med. 2015 May 20; 5(2): 110–119, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436934/

Kubes, P. et al.; Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion; Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:4651-4655, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC51723/

Kunz, D.; Info Neurologie und Psychiatrie 2012; Vol. 14, Nr 1, Seite 38 - 41, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: http://www.schlafmedizin-berlin.de/material/ 38-43_CME_0112_Melatonin%20und%20Schlaf_Kunz.pdf

Landim, M. B. P. et al.: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: Implications for atherogenesis; Clinics (Sao Paolo). 2009 May; 64(5): 471-478

Lebensmittelchemisches Institut: LC-MS/MS - Was ist das eigentlich?,
Download zuletzt am 02.07.2016; URL: www.lcs-koeln.de

Leiper J., Vallance P.; Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases; Cardiovascular Research 42, 1999, 542-548

Lin K. Y. et al.; Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase, Circulation. 2002;106:987-92.URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/? term=Impaired+nitric+oxide+synthase+pathway+in+diabetes+mellitus%3A+role+of+asymm etric+dimethylarginine+and+dimethylarginine+dimethylaminohydrolase, Download zuletzt am 04.12.2018;

Lübke, K. et al.; Chemie und Biochemie der Aminosäuren, Peptide und Proteine Band I, Thieme Taschenlehrbuch der organischen Chemie, 1975, Georg-Thieme-Verlag D-7000 Stuttgart, Druck Allgäuer Zeitungsverlag GmbH, Kempten

Majorana, A. et al.: Exercise and the nitric oxide vasodilator system; Sports Med. 2003; 33(14):1013-35, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://link.springer.com/article/10.2165%2F00007256-200333140-00001

Manolio, T. ; Genomwide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease; July 2010; Published in N Engl J Med 2010; 363: 166 - 176 July 8. 2010; Download zuletzt am 30.11.2018;URL:https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0905980?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

Mantovani, A. et al.; Cytokine regulation of endothelial cells function; FASEB J 1992;6:2591-2599, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592209

May, M. et al.; Clinical Evaluation of Extracellular ADMA Concentrations in Human Blood and Adipose Tissue; Int J Mol Sci. Jan 2014; 15(1):1189-1200, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3907863/

McLellan, K. et al.; Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus; Published in Ther Clin Risk Manag. 2014; 10: 173–188. Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964168/

Menaker, M.; A mutation of the circadian system in golden hamsters, Science 241, 1988, 1255-1257, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3413487

Moncada, S. et al.; XIV. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research; Pharmacological Reviews June 1997, 49 (2) 137-142, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: http://pharmrev.aspetjournals.org/content/49/2/137.long

Miyazaki, H. et al.; Endogenouse nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis.; Circulation 1999; 99: 1141-1146, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10069780

Morris, C. et al.; The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function; Published in Prog Brain Res. 2012: 199: 337 - 358; Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704149/

Nicholson, T. B. et al.: The physiological an pathophysiological role of PRMT1-mediated protein arginine methlation; Pharmacological Research 60 (2009) 466-474, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661809001893?via%3Dihub

Pan A. et al.: Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women; Plos Medicine Published: December 6, 2011; Dec;8(12):e1001141. Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232220/

Pandey, A. et al.; Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. IUBMB Life. 2015 Jul;67(7):506-13. doi: 10.1002/iub.1396. Epub 2015 Jul 15. Review.
Download zuletzt am 28.11.2018; URL: https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.1396

Pope J. et al.; Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production; Published in Pharmacological research Vol. 60, Dec. 2009; ISSN 1043-6618, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767407/

Protopsaltis, I. et al; Impact of ADMA, endothelial progenitor cells and traditional cardiovascular risk factors on pulse wave velocity among pre diabetic individuals; ;

Cardiovasc Diabetol. 2012;11:141, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527304/

Qian, J., Scheer, F.; Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease; Trends Endocrinol Metab. 2016 May; 27(5):282-293, Download zuletzt am 30.11.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842150/

Radomski, M. W. Et al.: An L-Arginine/ nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, pp. 5193-5197, July 1990

Rajapakse NW. et al.; Insulin-Mediated Activation of the L-Arginine Nitric Oxide Pathway in Man, and its Impairment in Diabetes; POsS One. 2013;8(5): e61840, Download zuletzt am 30.11.2018, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642141/

Rakshit, K. et al.; Does Disruption of Circadian Rhythms Contribute to Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes?; Published in Curr Diab Rep. Apr 2014: 14(4): 474; Download zuletzt am 6.7.2014; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988110/

Rassow et al. ; Duale Reihe Biochemie; Thieme Verlag Stuttgart; Ludwigsburg 2008

Scheer, F. et al.; Adverse metabolic and cardicascular consequences of circadian misalignment; Proc Natl Acad USA; 2009 Mar 17; 106(11): 4453-4458, Download zuletzt am 04.12.20118, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2657421/

Simoes, H.G. et al.: Type 2 Diabetes Elicits Lower Nitric Oxide, Bradykinin Concentration and Kallikrein Activity Together with Higher DesArg9-BK and Reduced Post-Exercise Hypotension Compared to Non-Diabetic Condition; PLoS One. 2013; 8(11):e80348, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827199/

Schmitzer, S.; Nachtarbeit: Sterben on the Job?; URL: http://news.doccheck.com/de/74289/nachtarbeit-sterben-job/ ; Download zuletzt am 06.06.2016

Schuppenies, A. et al.: FINDRISK - Finde das Risiko; Ernährungs-Umschau 53 (2006) Heft 10; S.386-389; Download zuletzt am 29.11.2018; URL: https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2006/10_06/EU10_386_389.pdf

Siegenthaler, W.; Blum, H.; Klinische Pathophysiologie; Thieme Verlag Stuttgart; Ludwigsburg 2006

Sneddon JM., Vane JR.; Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells; Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:2800-2804, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC280087/

Stary, HC. et al; A definition of initial, fatty streak an intermediate lesions of atherosclerosis; Circulation 1994;89:2462-2478, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8181179

Steinbrecher, UP.; Role of superoxide in endothelial-cell modification of low-density lipoproteins; Biochem Biophys Acta 1988;959:20-30, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0005276088901452?via%3Dihub

Stühlinger, M. C. et al.: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor; JAMA 2002; 287(11):1420-1426, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903029

Teelink T. et al.; Cellular ADMA: Regulation and action; Published in Pharmacological research Vol. 60, Dec. 2009; ISSN 1043-6618, Download zuletzt am 04.12.2018, URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767414/

Tommasi, S. et al.; Homoarginine and inhibition of human arginase activity: kinetic characterisation and biological relevance; Sci Rep. 2018; 8;3697, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829263/

Tousoulis, D. et al.; Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment: Noval Circulating Biomarkers and Therapeutic Approaches; Journal of the American College of Cardiology, Vol.

62; Issue 8, 2013, Pages 667-676, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713023644?via%3Dihub

Tsikas, D. et al.: Asymmetric Dimethylarginines (ADAM), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes; Cardiovasc Diabetol. 2018;17:1, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753492/

Vallence, P. et al.; Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure; Published in Lancet 1992; 339:572-575,

Weili, Z. et al.: Acute effects of hyperglycaemia with and without exercise on endothelial function in healthy young men; European Journal of Applied Physiology; April 2007, Volume 99, Issue 6, pp 585-591,Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00421-006-0378-3

Wittmann, M. et al.; Social jetlag: Misalignment of biological and social time. Chronobiology International, 23(1-2), 497-509. DOI: 10.1080/07420520500545979, Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07420520500545979?journalCode=icbi20

Yasuda, S. et al.; Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase.

Eur Heart J. 2006;27:1159–1165. Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://academic.oup.com/eurheartj/article/27/10/1159/438542

Zaciragic A. et al.; An assessment of correlation between serum asymmetric dimethylarginine and glycated haemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus; Bosn J Basic Med Sci. 2014 Feb; 14(1): 21.24; Download zuletzt am 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333946/

Zhou, B. et al; LC-MS-based metabolomics; Mol Biosyst 2012 Feb; 8(2): 470–481. Download zuletzt m 04.12.2018; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699692/

Zulley, J.; Schlafen und Wachen als biologischer Rhythmus; S. Roderer Verlag Regensburg 1993

Zulley, J.; Knab, B.; Unsere Innere Uhr; Mabuse-Verlag GmbH Frankfurt am Main; freiburger graphische Betriebe 2009

Zulley, J.; Mein Buch vom guten Schlaf; Wilhelm Goldmann Verlag, DDP Media GmbH Pößneck 2010

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung nach Zverev, A.; Steuerung der Melatoninsekretion 2005; Download zuletzt am 05.12.2018;URL:https://pdfs.semanticscholar.org/13b3/11b2782dc76aef9093f7c8f5bb2c68857ad2.pdf

Abbildung 2: Darstellung nach Kalsbeek, A. et al; Circadian control of glucose metabolism

Abbildung 3: Darstellung nach Eichele, G.; Oster, H.; Chronobiologie: Das genetische Netzwerk der zirkadianen Uhr koordiniert die Wechselwirkung zwischen Lebewesen und Umwelt

Abbildung 4: Eigene Abbildung nach Böger R. H. und Rassow et al.;

- Rassow et al; Duale Reihe Biochemie 2008,
- Böger, R. H.; Die Entdeckung eines neuen kardiovaskulären Risikofaktors. Hemmung der endothelialen NO-Synthase durch asymmetrisches Dimethylarginin; internist. prax. 43, 371-384 (2003) Hans Marseille Verlag GmbH München

Abbildung 5: Darstellung nach Leiper J., Vallance P.; Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases; Published in Cardiovascular Research 1999;

Abbildung 6: Eigene Darstellung des L-Arginin Stoffwechselweges nach Rajapakse et al. (2013) und Nicholson et al (2009);

- Rajapakse NW. et al.; Insulin-Mediated Activation of the L-Arginine Nitric Oxide Pathway in Man, and its Impairment in Diabetes; POsS One. 2013;8(5): e61840
- Nicholson, T. B. et al.: The physiological an pathophysiological role of PRMT1-mediated protein arginine methlation; Pharmacological Research 60 (2009) 466-474

Abbildung 7: Eigene Darstellung: Zusammenhang zwischen Insulin und dem L-Arginin - NO Stoffwechsel, Insulinresistenz und dessen Auswirkung nach May, M. et al.; Clinical Evaluation of Extracellular ADMA Concentrations in Human Blood and Adipose Tissue

Abbildung 7: Abbildung aus DMSG-Bundesverband.ev; www.dmsg.de; Download zuletzt am 5.6.2016

Abbildung 9: Probanden-Rekrutierung, Gründe für Ausschluss und Drop out

Abbildung 10: "The abnormalities associated with shiftwork. (Khan et al. 2018)

8.3. Tabellenverzeichnis (Tabellen durch Darmann, I. 2018 erstellt)

Tabelle 1: Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase nach Drexler et al. 2003 (S. 12 ff)

Tabelle 2: Nachtschicht-Gruppe mit Sport

Tabelle 3: Nachtschicht-Gruppe Kontrolle

Tabelle 4: Nicht-Nachtschichtgruppe

Tabelle 5: L-Arginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V 1

Tabelle 6: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Tabelle 7: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

Tabelle 8: ADMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

Tabelle 9: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Tabelle 10: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V 3

Tabelle 11: SDMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

Tabelle 12: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Tabelle 13: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

Tabelle 14: Homoarginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschicht-Gruppe in V 1

Tabelle 15: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Tabelle 16: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V 3

Tabelle 17: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe L-Arginin

Tabelle 18: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe L-Arginin

Tabelle 19: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe ADMA

Tabelle 20: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe ADMA

Tabelle 21: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe SDMA

Tabelle 22: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe SDMA

Tabelle 23: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe Homoarginin

Tabelle 24: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe Homoarginin

Tabelle 25: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe L-Arginin V 1

Tabelle 26: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe ADMA V 1

Tabelle 27: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe SDMA V1

Tabelle 28: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe Homoarginin V1

Tabelle 29: Messdaten Kontrollgruppe Arginin V1

Tabelle 30: Messdaten Kontrollgruppe ADMA V1

Tabelle 31: Messdaten Kontrollgruppe SDMA V1

Tabelle 32: Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V1

Tabelle 33: Messdaten Kontrollgruppe Arginin V2

Tabelle 34: Messdaten Kontrollgruppe ADMA V2

Tabelle 35: Messdaten Kontrollgruppe SDMA V2

Tabelle 36: Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V2

Tabelle 37: Messdaten Kontrollgruppe L-Arginin V3

Tabelle 38: Messdaten Kontrollgruppe ADMA V3

Tabelle 39: Messdaten Kontrollgruppe SDMA V3

Tabelle 40: Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V3

Tabelle 41: Messdaten Sportgruppe L-Arginin V1

Tabelle 42: Messdaten Sportgruppe ADMA V1

Tabelle 43: Messdaten Sportgruppe SDMA V1

Tabelle 44: Messdaten Sportgruppe Homoarginin V1

Tabelle 45: Messdaten Sportgruppe L-Arginin V2

Tabelle 46: Messdaten Sportgruppe ADMA V2

Tabelle 47: Messdaten Sportgruppe SDMA V2

Tabelle 48: Messdaten Sportgruppe Homoarginin V2

Tabelle 49: Messdaten Sportgruppe L-Arginin V3

Tabelle 50: Messdaten Sportgruppe ADMA V3

Tabelle 51: Messdaten Sportgruppe SDMA V3

Tabelle 52: Messdaten Sportgruppe Homoarginin V3

Tabelle 53: Probenden Nicht-Nachtschicht-Gruppe – Visitenverlauf und Drop-Outs

Tabelle 54: Probanden Kontroll-Gruppe – Visitenverlauf und Drop-Outs

Tabelle 55: Probanden Sportgruppe – Visitenverlauf und Drop-Outs

Tabelle 56: Nicht-Nachtschichtgruppe – Probanden, Baseline

Tabelle 57: Nicht-Nachtschichtgruppe, biometrische Daten Baseline

Tabelle 58: Nicht-Nachtschichtgruppe, Vorerkrankungen

Tabelle 59: Nicht-Nachtschichtgruppe, biometrische Daten V1

Tabelle 60: Kontrollgruppe - Probanden, Baseline

Tabelle 61: Kontrollgruppe, biometrische Daten Baseline

Tabelle 62: Kontrollgruppe, Vorerkrankungen

Tabelle 63: Kontrollgruppe, biometrische Daten – Visite 1

Tabelle 64: Kontrollgruppe, Spirometrie Visite 1

Tabelle 65: Kontrollgruppe, biometrische Daten – Visite 2

Tabelle 66: Kontrollgruppe, Spirometrie Visite 2
Tabelle 67: Kontrollgruppe, biometrische Daten – Visite 3

Tabelle 68: Kontrollgruppe, Spirometrie Visite 3

Tabelle 69: Sportgruppe - Probanden, Baseline

Tabelle 70: Sportgruppe, biometrische Daten – Baseline

Tabelle 71: Sportgruppe, Vorerkrankungen

Tabelle 72: Sportgruppe, biometrische Daten – Visite 1

Tabelle 73: Sportgruppe, Spirometrie Visite 1

Tabelle 74: Nachtschichten und Trainingseinheiten – Sportgruppe Visite 2

Tabelle 75: Sportgruppe, biometrische Daten – Visite 2

Tabelle 76: Sportgruppe, Spirometrie Visite 2

Tabelle 77: Sportgruppe, biometrische Daten – Visite 3

Tabelle 78: Sportgruppe, Spirometrie Visite 3

8.4. Diagrammverzeichnis (Diagramme erstellt durch Darmann, I. 2018)

Diagramm 1: L-Arginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V1

Diagramm 2: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Diagramm 3: L-Arginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

Diagramm 4: ADMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V 1

Diagramm 5: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Diagramm 6: ADMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

Diagramm 7: SDMA im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V 1

Diagramm 8: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Diagramm 9: SDMA im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

Diagramm 10: Homoarginin im Vergleich Kontroll-, Sport- und Nicht-Nachtschichtgruppe in V 1

Diagramm 11: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V2

Diagramm 12: Homoarginin im Vergleich Kontroll- und Sportgruppe V3

Diagramm 13: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe L-Arginin

Diagramm 14: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe L-Arginin

Diagramm 15: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe ADMA

Diagramm 16: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe ADMA

Diagramm 17: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe SDMA

Diagramm 18: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe SDMA

Diagramm 19: Vergleich V1 zu V2 Sportgruppe Homoarginin

Diagramm 20: Vergleich V2 zu V3 Sportgruppe Homoarginin

Diagramm 21: Graphische Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe L-Arginin V 1

Diagramm 22: Graphisch Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe ADMA V1

Diagramm 23: Graphische Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe SDMA V1

Diagramm 24: Graphische Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschichtgruppe Homoarginin V1

Diagramm 25: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe L-Arginin V1

Diagramm 26: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe ADMA V1

Diagramm 27: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe SDMA V1

Diagramm 28: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V1

Diagramm 29: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Arginin V2

Diagramm 30: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe ADMA V2

Diagramm 31: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe SDMA V2

Diagramm 32: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V2

Diagramm 33: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe L-Arginin V3

Diagramm 34: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe ADMA V3

Diagramm 35: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe SDMA V3

Diagramm 36: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V3

Diagramm 37: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe L-Arginin V1

Diagramm 38: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe ADMA V1

Diagramm 39: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe SDMA V1

Diagramm 40: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe Homoarginin V 1

Diagramm 41: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe L-Arginin V2

Diagramm 42: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe ADMA V2

Diagramm 43: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe SDMA V2

Diagramm 44: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe V2

Diagramm 45: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe L-Arginin V3

Diagramm 46: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe ADMA V3

Diagramm 47: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe V3

Diagramm 48: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe Homoarginin V3

9. Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei den Probandinnen und Probanden für die Teilnahme an dieser sehr interessanten Studie bedanken. Ihr Einsatz mit den langen Aufenthalten im Studienzentrum und der sportliche Einsatz vor den Nachtdiensten ist unermesslich.

Bei Herrn Professor Böger möchte ich mich für die Möglichkeit eine Teilhabe an dieser Studie bedanken. Von der Rekrutierung der Probanden, über Screening und der eigentlichen Studienbetreuung sowie der Tätigkeit im Labor hat die Arbeit an dieser Studie mir viel Freude bereitet.

Meinen Mitdoktoranden möchte ich vor allem danken. Die Arbeit war immer in einem gemeinschaftlichen Rahmen, auf Unterstützung konnte ich stets vertrauen.

Für die Unterstützung im Studium und während der Doktorarbeit möchte ich auch meinem Mann sehr danken.

10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: .....

12. Anhang I: Studiendaten

9.1. Daten Nicht-Nachtschicht-Gruppe

Arginin (µM)														
	9	42	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	MW	STABW
V1_1 (A)	86.0	139.1	107.2	100.2	90.6	84.2	88.1	80.2	99.5	77.5	83.4	111.5	95.6	17.407
V1_2	81.2	94.8	118.0	82.4	98.7	79.9	89.2	97.3	67.2	84.4	85.2	78.4	88.1	12.924
V1_3	94.7	104.8	125.5	124.7	108.9	105.0	115.7	97.4	108.8	85.5	91.4	93.2	104.6	12.86
V1_4	89.3	86.9	130.2	98.4	110.8	77.2	114.1	75.2	104.3	76.8	73.3	105.3	95.2	18.257
V1_5	89.5	82.1	119.8	85.7	87.5	76.8	98.8	90.1	102.1	83.7	69.9	103.9	90.8	13.492
V1_6	78.6	116.4	113.2	125.0	135.5	104.7	115.2	90.5	103.9	99.8	103.5	107.9	107.9	15.016
V1_7	96.0	114.9	135.4	175.1	151.1	131.7	95.1	105.6	128.4	84.6	97.7	133.8	120.8	26.647
V1_8	81.0	103.4	185.2	209.5	131.8	103.5	87.1	68.0	94.1	103.2	88.3	120.6	114.6	42.501
V1_9	83.8	107.7	133.0	96.3	118.4	77.4	87.1	79.8	83.1	91.3	74.2	104.1	94.7	17.972
V1_10	99.0	112.5	104.4	90.9	80.8	89.2	109.9	87.4	93.1	90.9	115.4	122.9	99.7	13.116

Tabelle 25: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe L-Arginin V 1

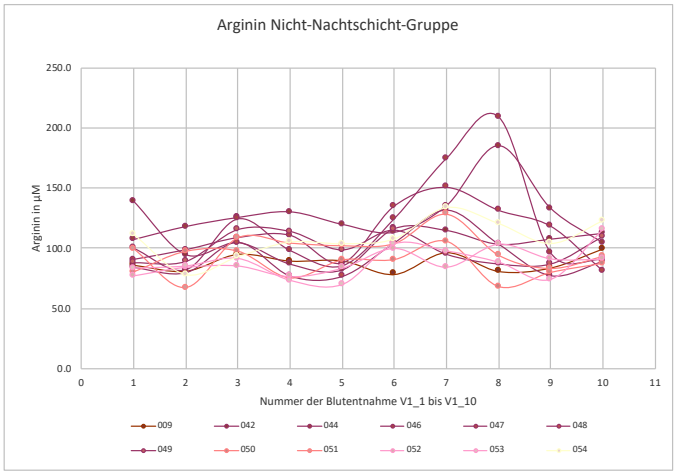

Diagramm 21: Graphische Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe L-Arginin V 1

ADMA (µM)	9	42	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	MW	STABW
V1_1 (A)	0.33	0.41	0.48	0.62	0.52	0.62	0.44	0.45	0.45	0.46	0.47	0.52	0.48	0.0818
V1_2	0.36	0.39	0.67	0.49	0.72	0.57	0.43	0.48	0.33	0.55	0.45	0.38	0.49	0.1224
V1_3	0.54	0.43	0.62	0.64	0.58	0.58	0.49	0.46	0.46	0.48	0.39	0.45	0.51	0.08
V1_4	0.41	0.42	0.46	0.49	0.57	0.47	0.48	0.53	0.39	0.39	0.45	0.53	0.47	0.0579
V1_5	0.38	0.41	0.48	0.47	0.45	0.55	0.36	0.47	0.45	0.44	0.48	0.59	0.46	0.0643
V1_6	0.42	0.54	0.47	0.53	0.62	0.58	0.64	0.60	0.39	0.45	0.47	0.41	0.51	0.0867
V1_7	0.44	0.48	0.52	0.69	0.63	0.58	0.43	0.46	0.42	0.42	0.43	0.47	0.50	0.0899
V1_8	0.46	0.43	0.63	0.67	0.62	0.43	0.45	0.57	0.47	0.54	0.52	0.49	0.52	0.0828
V1_9	0.56	0.53	0.60	0.56	0.60	0.63	0.59	0.49	0.45	0.40	0.47	0.67	0.55	0.0799
V1_10	0.34	0.61	0.60	0.50	0.51	0.44	0.62	0.45	0.46	0.48	0.51	0.56	0.51	0.0817

Tabelle 26: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe ADMA V 1

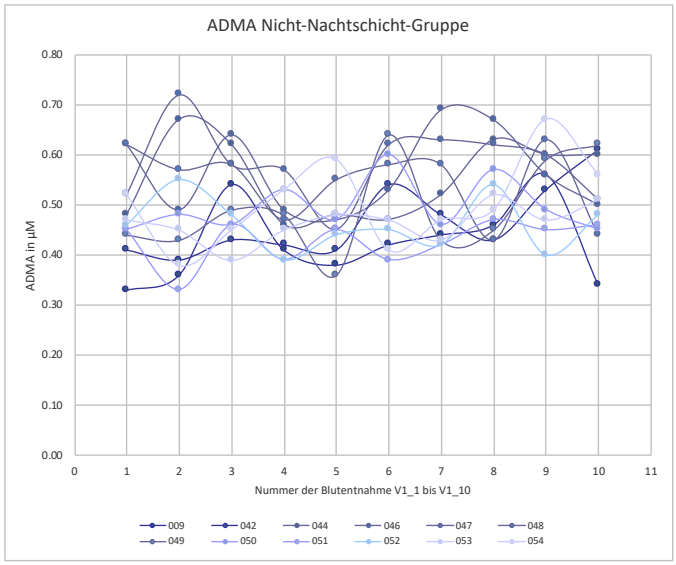

Diagramm 22: Graphisch Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe ADMA V1

SDMA (µM)														
	9	42	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	MW	STABW
V1_1 (A)	0.38	0.48	0.46	0.71	0.65	0.49	0.62	0.64	0.35	0.50	0.61	0.63	0.54	0.1152
V1_2	0.44	0.43	0.55	0.51	0.73	0.48	0.59	0.56	0.42	0.81	0.79	0.61	0.58	0.1363
V1_3	0.54	0.48	0.50	0.67	0.63	0.47	0.66	0.63	0.47	0.62	0.64	0.58	0.57	0.0777
V1_4	0.47	0.42	0.49	0.52	0.70	0.43	0.64	0.56	0.49	0.62	0.62	0.62	0.55	0.091
V1_5	0.47	0.41	0.46	0.53	0.53	0.45	0.52	0.61	0.40	0.66	0.52	0.72	0.53	0.0978
V1_6	0.45	0.54	0.34	0.60	0.62	0.46	0.68	0.57	0.51	0.67	0.62	0.68	0.56	0.1058
V1_7	0.51	0.39	0.41	0.51	0.59	0.40	0.56	0.56	0.49	0.64	0.64	0.59	0.52	0.0885
V1_8	0.48	0.42	0.42	0.57	0.72	0.39	0.48	0.60	0.49	0.68	0.67	0.60	0.54	0.112
V1_9	0.50	0.54	0.41	0.53	0.43	0.43	0.51	0.56	0.30	0.56	0.65	0.67	0.51	0.1038
V1_10	0.52	0.57	0.47	0.55	0.55	0.40	0.64	0.50	0.53	0.73	0.69	0.75	0.58	0.1069

Tabelle 27: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe SDMA V1

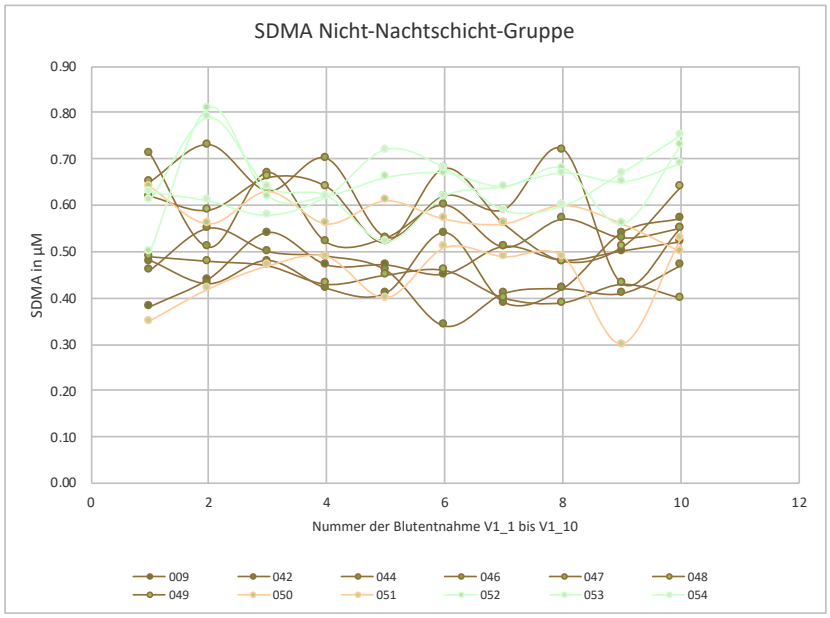

Diagramm 23: Graphische Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe SDMA V1

HOMO (µM)														
	9	42	44	46	47	48	49	50	51	52	53	54	MW	STABW
V1_1 (A)	1.67	0.52	0.95	2.17	1.60	1.50	1.41	1.59	0.99	1.38	2.32	2.80	1.58	0.6279
V1_2	1.56	0.51	1.20	1.07	1.62	1.47	1.34	1.13	1.50	1.82	2.14	2.09	1.45	0.4544
V1_3	1.95	0.64	1.42	1.77	1.31	1.86	1.62	1.36	1.09	1.36	2.12	1.92	1.54	0.4216
V1_4	2.05	0.37	1.05	1.83	1.62	1.32	1.58	1.55	1.07	1.45	1.66	2.36	1.49	0.5133
V1_5	2.22	0.40	1.05	1.25	1.11	1.25	1.25	1.21	1.02	1.38	2.34	2.13	1.38	0.5674
V1_6	1.71	0.60	1.10	1.52	1.85	1.34	1.12	1.30	1.05	1.48	2.24	2.60	1.49	0.5483
V1_7	1.80	0.75	0.98	1.84	1.78	1.65	1.42	1.68	1.24	1.59	2.40	2.73	1.66	0.5468
V1_8	1.84	0.57	1.11	2.59	1.64	1.41	1.20	1.61	1.20	1.63	1.73	2.14	1.56	0.5207
V1_9	1.68	0.56	1.05	1.77	1.22	1.59	1.28	1.57	1.03	1.49	1.89	2.42	1.46	0.4799
V1_10	1.90	0.62	1.22	1.84	1.15	1.79	1.59	1.57	0.94	1.54	2.79	2.76	1.64	0.6517

Tabelle 28: Messdaten Nicht-Nachtschicht-Gruppe Homoarginin V1

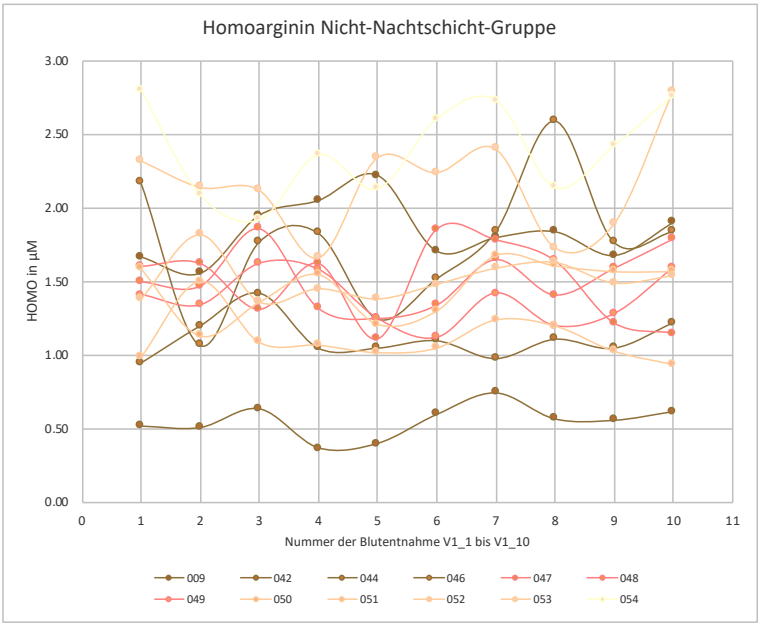

Diagramm 24: Graphische Darstellung der Messdaten Nicht-Nachtschichtgruppe Homoarginin V1

9.2. Daten Kontrollgruppe

Arginin (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V1_1 (A)	118.5	69.0	95.2	93.9	99.3	69.8	82.0	68.9	59.4	75.6	61.1	64.0	79.7	18.309
V1_2	107.2	141.1	80.8	104.4	83.3	45.9	80.0	53.9	49.3	59.3	49.5	60.6	76.3	29.287
V1_3	134.1	98.9	69.6	113.3	95.3	89.7	63.7	59.3	79.6	89.5	88.4	73.2	87.9	21.288
V1_4	108.5	88.5	73.6	127.9	87.5	72.7	86.8	76.1	68.4	160.0	73.4	96.0	93.3	27.149
V1_5	104.1	99.7	76.9	137.1	86.4	79.3	81.8	83.4	84.2	69.1	80.1	52.0	86.2	20.798
V1_6	98.0	110.4	72.3	106.5	129.2	99.4	96.7	75.6	77.0	105.1	87.8	54.0	92.7	20.35
V1_7	122.0	117.9	84.2	113.0	101.7	75.3	80.4	93.8	81.8	95.2	84.4	86.8	94.7	15.651
V1_8	115.1	128.4	75.1	102.2	90.2	78.4	86.4	73.0	69.4	71.5	70.0	61.9	85.1	20.414
V1_9	102.7	105.7	66.4	93.7	85.3	183.8	104.8	86.5	71.4	79.7	74.4	80.5	94.6	30.991
V1_10	117.3	100.2	65.2	109.2	110.5	83.3	82.4	70.7	79.4	87.2	100.2	77.5	90.3	16.809

Tabelle 29: Messdaten Kontrollgruppe Arginin V1

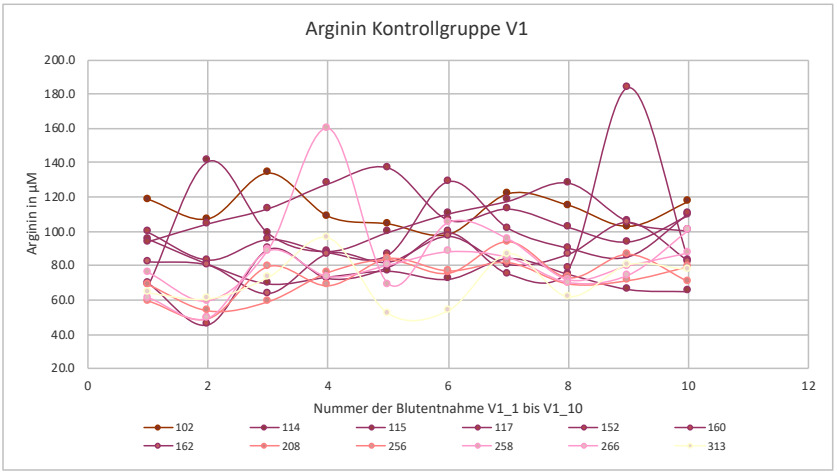

Diagramm 25: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe L-Arginin V1

ADMA (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V1_1 (A)	0.42	0.47	0.52	0.55	0.49	0.53	0.53	0.38	0.28	0.48	0.43	0.38	0.46	0.0799
V1_2	0.58	0.58	0.40	0.44	0.40	0.45	0.51	0.33	0.51	0.35	0.36	0.32	0.44	0.092
V1_3	0.50	0.42	0.40	0.49	0.39	0.47	0.32	0.37	0.40	0.14	0.63	0.43	0.41	0.1168
V1_4	0.42	0.45	0.37	0.52	0.43	0.44	0.44	0.37	0.35	0.43	0.43	0.38	0.42	0.0462
V1_5	0.48	0.43	0.45	0.55	0.48	0.46	0.49	0.30	0.44	0.36	0.36	0.54	0.45	0.0742
V1_6	0.45	0.41	0.36	0.51	0.60	0.68	0.53	0.27	0.33	0.25	0.49	0.30	0.43	0.1355
V1_7	0.44	0.41	0.44	0.58	0.46	0.47	0.55	0.38	0.38	0.56	0.54	0.31	0.46	0.084
V1_8	0.57	0.38	0.51	0.61	0.52	0.61	0.47	0.44	0.33	0.65	0.43	0.51	0.50	0.0976
V1_9	0.60	0.38	0.43	0.61	0.59	0.68	0.55	0.31	0.32	0.47	0.58	0.60	0.51	0.124
V1_10	0.47	0.36	0.32	0.56	0.47	0.50	0.58	0.38	0.33	0.54	0.46	0.31	0.44	0.0969

Tabelle 30: Messdaten Kontrollgruppe ADMA V1

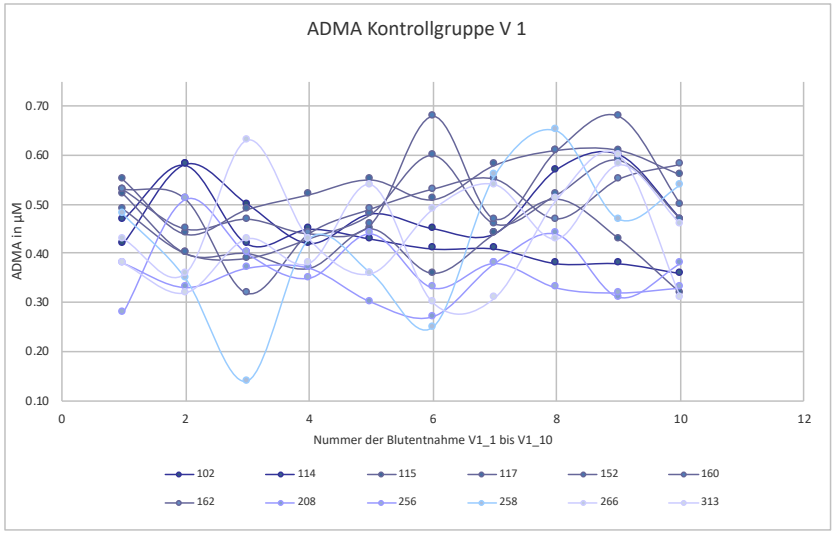

Diagramm 26: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe ADMA V1

SDMA (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V1_1 (A)	0.65	0.60	0.49	0.68	0.58	0.47	0.51	0.48	0.32	0.45	0.47	0.25	0.5	0.1246
V1_2	0.72	0.60	0.39	0.59	0.63	0.39	0.57	0.44	0.51	0.48	0.50	0.47	0.52	0.1002
V1_3	0.75	0.46	0.45	0.64	0.52	0.53	0.30	0.51	0.44	0.33	0.68	0.37	0.5	0.138
V1_4	0.56	0.47	0.41	0.71	0.57	0.42	0.47	0.55	0.67	0.42	0.51	0.33	0.51	0.1108
V1_5	0.62	0.42	0.44	0.62	0.61	0.41	0.46	0.56	0.42	0.44	0.61	0.32	0.49	0.1037
V1_6	0.58	0.41	0.36	0.58	0.62	0.59	0.49	0.50	0.58	0.47	0.58	0.31	0.51	0.1011
V1_7	0.55	0.42	0.41	0.64	0.63	0.44	0.45	0.48	0.52	0.47	0.48	0.32	0.48	0.091
V1_8	0.58	0.45	0.33	0.69	0.58	0.56	0.45	0.49	0.45	0.49	0.59	0.31	0.5	0.1101
V1_9	0.63	0.42	0.38	0.72	0.72	0.50	0.50	0.46	0.42	0.46	0.62	0.27	0.51	0.1384
V1_10	0.62	0.41	0.33	0.70	0.63	0.50	0.55	0.56	0.48	0.69	0.63	0.36	0.54	0.1242

Tabelle 31: Messdaten Kontrollgruppe SDMA V1

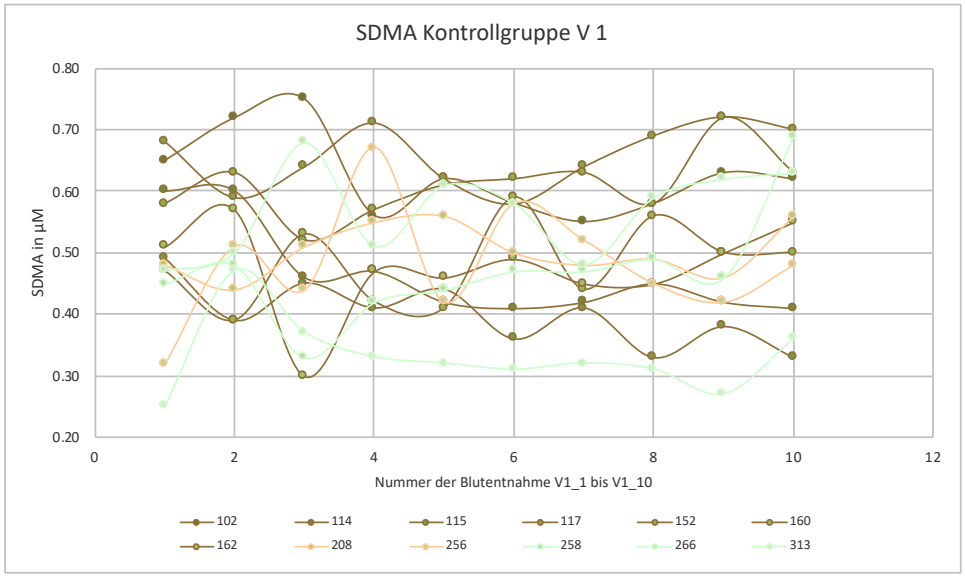

Diagramm 27: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe SDMA V1

HOMO (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V1_1 (A)	1.77	2.06	2.43	1.97	1.76	1.27	1.73	2.24	3.34	1.57	1.54	1.68	1.95	0.5414
V1_2	1.77	2.45	1.87	1.86	1.65	1.04	2.21	2.46	1.40	1.21	2.02	1.79	1.81	0.4463
V1_3	1.87	1.93	1.73	1.84	1.70	1.16	1.73	2.27	1.62	1.55	1.78	2.59	1.81	0.3556
V1_4	1.74	2.55	1.89	1.91	1.23	1.38	2.35	2.94	2.71	1.22	1.77	1.66	1.95	0.5736
V1_5	1.20	2.05	1.56	1.73	1.56	1.18	2.23	2.72	2.46	1.59	1.23	0.99	1.71	0.5492
V1_6	1.16	2.30	1.68	1.78	1.65	1.35	1.96	2.66	1.78	1.40	1.70	1.27	1.71	0.4314
V1_7	1.34	2.28	2.04	1.97	1.63	1.39	2.38	2.56	2.27	1.97	1.79	1.23	1.9	0.4353
V1_8	1.60	2.55	1.72	2.10	1.63	1.00	1.99	2.12	0.81	1.22	2.97	1.36	1.76	0.6297
V1_9	1.36	2.23	1.33	1.74	1.29	1.46	2.91	2.58	2.11	2.12	1.18	2.04	1.86	0.557
V1_10	1.37	2.26	1.51	2.18	1.84	1.11	2.95	2.51	2.51	1.46	2.11	1.97	1.98	0.5459

Tabelle 32: Messdaten Kontrollgrupppe Homoarginin V1

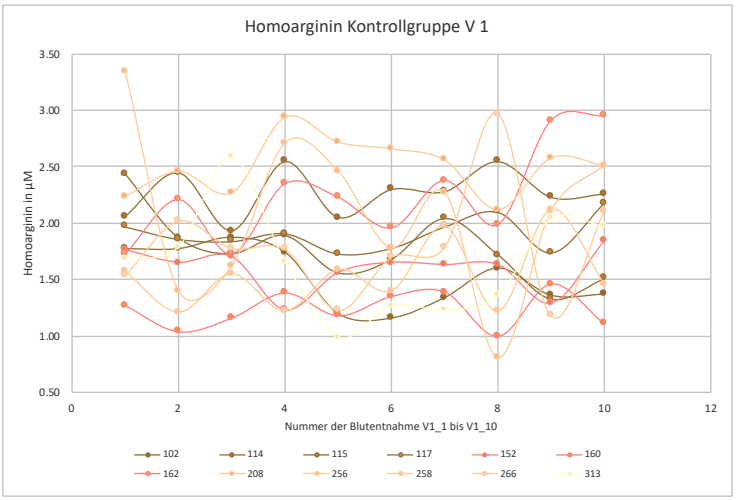

Diagramm 28: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V1

Arginin (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V2_1 (A)	107.2	91.3	59.2	118.5	75.3	85.7	75.8	59.9	54.4	104.0	71.6	76.7	81.6	20.314
V2_2	147.0	100.7	92.8	87.3	77.5	55.5	48.1	62.8	41.5	69.0	79.2	73.2	77.9	28.044
V2_3	152.6	116.2	91.5	83.6	69.7	75.4	81.4	53.5	101.9	116.1	116.6	76.4	94.6	27.21
V2_4	132.7	134.6	79.3	79.2	74.7	74.2	72.0	77.0	55.7	91.4	107.0	86.8	88.7	24.268
V2_5	239.8	129.9	89.6	85.9	74.9	95.6	85.0	86.3	73.0	86.7	91.0	92.1	102.5	45.51
V2_6	193.9	125.9	90.7	83.8	71.1	127.9	88.2	61.3	185.1	124.8	116.2	100.5	114.1	41.359
V2_7	192.0	143.1	84.2	106.3	98.5	124.9	91.3	247.8	65.6	169.4	100.6	220.6	137	58.191
V2_8	120.3	105.5	92.5	103.7	100.8	113.6	77.7	65.7	65.9	101.4	94.6	189.3	102.6	32.277
V2_9	114.7	105.7	86.3	94.9	77.3	91.9	96.4	61.8	69.6	103.1	90.6	203.9	99.7	36.095
V2_10	186.0	112.2	81.1	88.1	89.5	120.7	107.3	59.9	98.3	91.7	127.5	109.0	105.9	31.231

Tabelle 33: Messdaten Kontrollgruppe Arginin V2

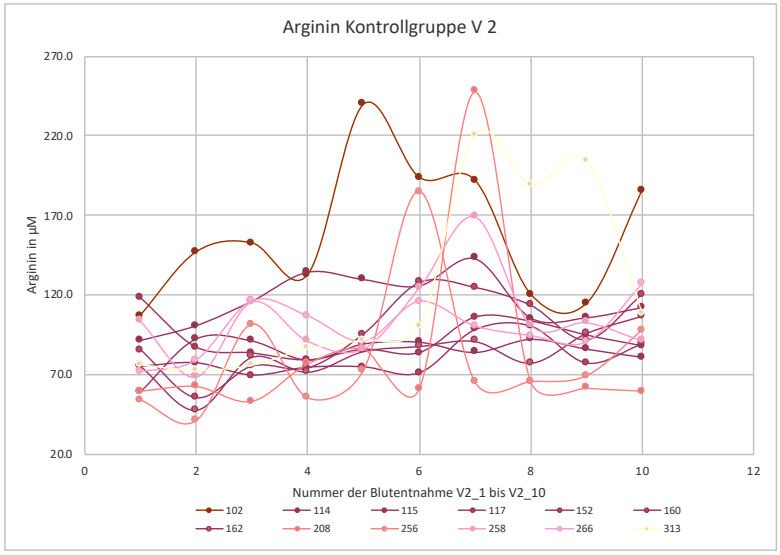

Diagramm 29: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Arginin V2

ADMA (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V2_1 (A)	0.42	0.37	0.36	0.53	0.37	0.56	0.47	0.29	0.36	0.27	0.57	0.38	0.41	0.0996
V2_2	0.48	0.40	0.47	0.39	0.39	0.55	0.51	0.29	0.31	0.26	0.47	0.47	0.42	0.0918
V2_3	0.53	0.44	0.56	0.46	0.45	0.61	0.45	0.41	0.36	0.60	0.57	0.38	0.49	0.0859
V2_4	0.41	0.56	0.47	0.38	0.61	0.42	0.35	0.39	0.33	0.44	0.59	0.53	0.46	0.0949
V2_5	0.46	0.40	0.44	0.48	0.45	0.59	0.39	0.49	0.51	0.31	0.71	0.55	0.48	0.1032
V2_6	0.62	0.40	0.45	0.46	0.45	0.63	0.50	0.29	0.35	0.33	0.60	0.61	0.47	0.1197
V2_7	0.52	0.43	0.39	0.62	0.54	0.62	0.53	0.33	0.32	0.40	0.57	0.60	0.49	0.1102
V2_8	0.47	0.46	0.51	0.56	0.54	0.69	0.53	0.45	0.44	0.24	0.76	0.42	0.51	0.1321
V2_9	0.46	0.38	0.64	0.63	0.56	0.61	0.60	0.43	0.41	0.48	0.66	0.48	0.53	0.0991
V2_10	0.56	0.42	0.53	0.51	0.47	0.63	0.53	0.39	0.38	0.44	0.64	0.44	0.5	0.0867

Tabelle 34: Messdaten Kontrollgruppe ADMA V2

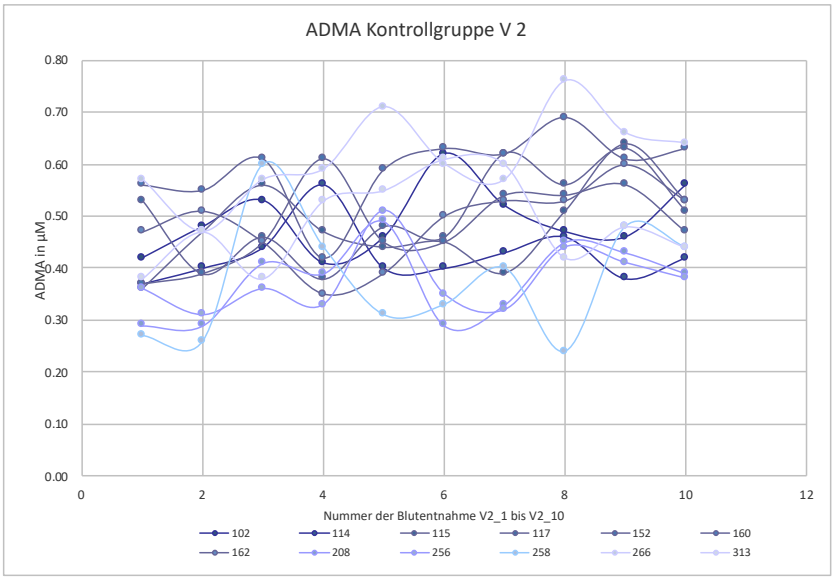

Diagramm 30: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe ADMA V2

SDMA (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V2_1 (A)	0.64	0.54	0.46	0.71	0.38	0.43	0.58	0.39	0.35	0.29	0.57	0.29	0.47	0.1378
V2_2	0.69	0.44	0.44	0.67	0.61	0.45	0.57	0.47	0.42	0.53	0.60	0.31	0.52	0.1139
V2_3	0.71	0.45	0.50	0.69	0.57	0.41	0.55	0.45	0.41	0.42	0.74	0.36	0.52	0.1303
V2_4	0.61	0.56	0.42	0.64	0.60	0.42	0.47	0.55	0.38	0.42	0.51	0.40	0.5	0.0916
V2_5	0.63	0.50	0.38	0.61	0.61	0.46	0.38	0.51	0.40	0.37	0.75	0.55	0.51	0.1212
V2_6	0.67	0.55	0.41	0.64	0.55	0.43	0.59	0.47	0.40	0.35	0.86	0.38	0.53	0.1491
V2_7	0.58	0.46	0.39	0.64	0.57	0.47	0.46	0.46	0.41	0.40	0.57	0.42	0.49	0.083
V2_8	0.59	0.37	0.36	0.71	0.61	0.52	0.57	0.45	0.43	0.43	0.67	0.35	0.51	0.1241
V2_9	0.65	0.42	0.39	0.67	0.62	0.45	0.50	0.50	0.49	0.49	0.53	0.46	0.51	0.089
V2_10	0.70	0.46	0.44	0.64	0.62	0.52	0.58	0.49	0.42	0.38	0.75	0.39	0.53	0.1239

Tabelle 35: Messdaten Kontrollgruppe SDMA V2

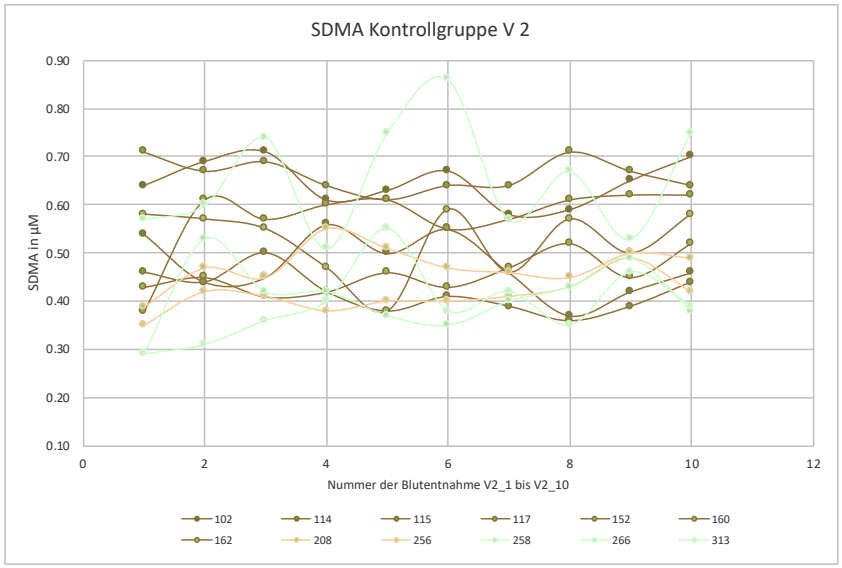

Diagramm 31: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe SDMA V2

HOMO (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V2_1 (A)	1.66	2.09	1.91	1.77	1.78	1.41	2.13	2.35	1.56	1.28	2.15	1.64	1.81	0.3241
V2_2	1.47	2.00	2.17	1.85	1.73	1.08	2.23	1.64	2.38	0.94	2.40	2.60	1.87	0.525
V2_3	1.76	2.72	2.74	1.59	1.92	1.01	2.24	2.15	1.77	1.42	1.01	2.56	1.91	0.5984
V2_4	1.44	2.65	2.00	1.66	1.42	1.27	2.58	1.89	1.04	1.43	1.45	2.89	1.81	0.6013
V2_5	1.69	2.19	2.83	1.67	1.59	1.11	2.15	2.43	2.43	1.22	1.69	0.58	1.8	0.6407
V2_6	1.93	2.72	2.50	1.84	1.46	1.58	2.28	1.70	0.78	1.31	1.93	2.60	1.89	0.5727
V2_7	1.27	2.65	2.18	1.99	1.83	1.39	2.12	2.31	1.80	1.42	1.76	2.54	1.94	0.4451
V2_8	1.19	2.43	2.34	1.81	1.88	1.34	2.24	2.06	1.99	1.13	1.72	1.64	1.81	0.4322
V2_9	1.52	2.31	2.77	1.63	1.77	1.49	2.10	1.95	1.48	1.15	1.60	1.83	1.8	0.4352
V2_10	2.15	2.53	2.29	1.88	1.86	1.34	2.63	1.94	2.07	1.40	2.93	1.22	2.02	0.5301

Tabelle 36: Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V2

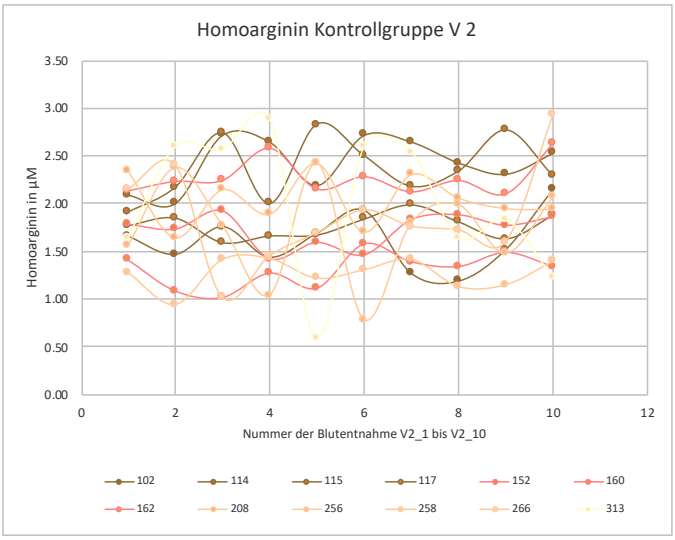

Diagramm 32: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V2

Arginin (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V3_1 (A)	110.7	113.7	97.6		83.4	116.3	117.3	66.1	176.2	74.8	78.2	62.7	99.7	32.565
V3_2	78.2	105.7	71.3		83.0	60.2	51.9	37.3	93.4	61.9	69.5	94.3	73.3	20.216
V3_3	149.3	92.5	65.1		98.2	72.2	76.7	77.1	102.7	136.5	113.6	90.2	97.6	26.66
V3_4	129.5	84.2	63.3		83.1	93.0	76.3	71.0	106.6	62.9	131.7	79.3	89.2	24.016
V3_5	125.6	97.3	79.1		79.8	77.7	79.2	64.9	228.3	61.1	112.5	78.3	98.5	47.167
V3_6	138.4	106.1	68.2		98.2	86.1	160.6	76.3	180.0	77.1	176.3	93.7	114.6	41.693
V3_7	138.8	125.8	97.1		114.9	162.1	170.2	94.4	214.8	92.5	118.6	102.7	130.2	38.46
V3_8	136.8	110.6	68.9		95.2	87.3	106.6	55.8	224.2	76.8	88.2	61.8	101.1	47.079
V3_9	118.2	95.4	61.1		80.5	108.4	85.5	60.8	191.0	94.3	98.8	102.5	99.7	35.19
V3_10	111.2	100.8	77.6		96.7	90.9	105.8	78.3	113.2	80.7	115.1	119.7	99.1	15.427

Tabelle 37: Messdaten Kontrollgruppe L-Arginin V3

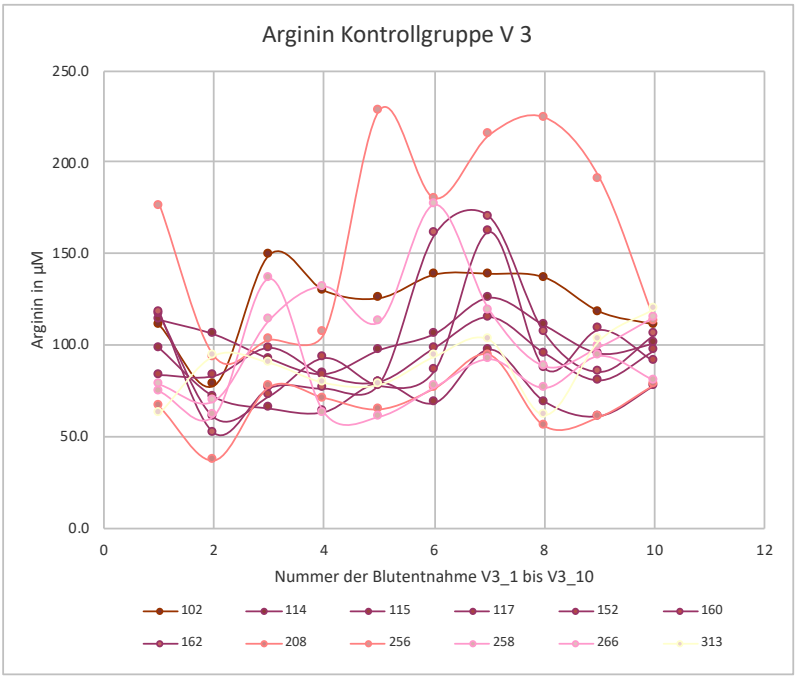

Diagramm 33: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe L-Arginin V3

ADMA (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V3_1 (A)	0.44	0.30	0.46		0.48	0.48	0.46	0.34	0.33	0.47	0.60	0.49	0.44	0.0864
V3_2	0.45	0.43	0.43		0.47	0.54	0.48	0.34	0.43	0.30	0.55	0.56	0.45	0.082
V3_3	0.50	0.36	0.43		0.42	0.63	0.47	0.43	0.77	0.33	0.71	0.37	0.49	0.1469
V3_4	0.53	0.37	0.37		0.46	0.64	0.48	0.33	0.42	0.30	0.44	0.35	0.43	0.099
V3_5	0.44	0.44	0.39		0.41	0.47	0.38	0.40	0.32	0.53	0.36	0.59	0.43	0.0773
V3_6	0.45	0.32	0.43		0.46	0.67	0.55	0.36	0.31	0.34	0.62	0.48	0.45	0.1205
V3_7	0.57	0.38	0.37		0.58	0.76	0.37	0.36	0.35	0.42	0.50	0.36	0.46	0.132
V3_8	0.60	0.44	0.37		0.45	0.61	0.51	0.46	0.40	0.34	0.28	0.43	0.44	0.1009
V3_9	0.61	0.40	0.42		0.45	0.45	0.56	0.39	0.34	0.44	0.74	0.38	0.47	0.1188
V3_10	0.45	0.40	0.44		0.46	0.81	0.60	0.35	0.54	0.61	0.52	0.32	0.5	0.1389

Tabelle 38: Messdaten Kontrollgruppe ADMA V3

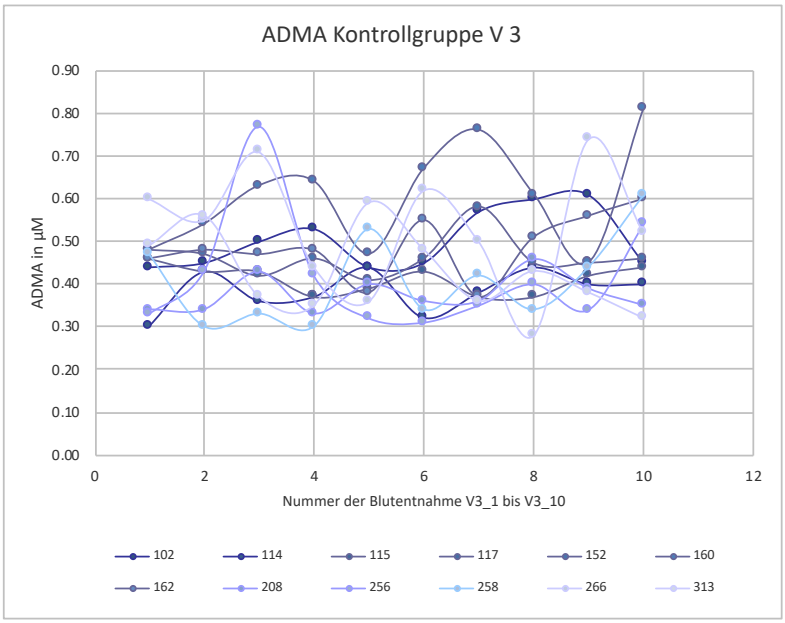

Diagramm 34: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe ADMA V3

SDMA (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V3_1 (A)	0.59	0.35	0.47		0.66	0.50	0.43	0.48	0.48	0.50	0.70	0.30	0.5	0.1194
V3_2	0.54	0.50	0.46		0.60	0.52	0.51	0.43	0.38	0.36	0.65	0.59	0.5	0.0911
V3_3	0.56	0.36	0.44		0.49	0.46	0.45	0.53	0.61	0.40	0.58	0.28	0.47	0.0991
V3_4	0.60	0.50	0.46		0.50	0.51	0.53	0.37	0.39	0.42	0.50	0.39	0.47	0.0709
V3_5	0.60	0.49	0.51		0.52	0.43	0.46	0.40	0.37	0.31	0.45	0.42	0.45	0.0791
V3_6	0.55	0.47	0.39		0.55	0.48	0.50	0.42	0.45	0.30	0.52	0.34	0.45	0.0823
V3_7	0.66	0.46	0.49		0.51	0.55	0.39	0.39	0.35	0.43	0.45	0.35	0.46	0.093
V3_8	0.62	0.43	0.42		0.48	0.47	0.51	0.46	0.40	0.44	0.56	0.39	0.47	0.0698
V3_9	0.67	0.43	0.42		0.50	0.62	0.51	0.54	0.39	0.66	0.57	0.30	0.51	0.1174
V3_10	0.56	0.43	0.54		0.52	0.51	0.59	0.52	0.31	0.50	0.50	0.29	0.48	0.0972

Tabelle 39: Messdaten Kontrollgruppe SDMA V3

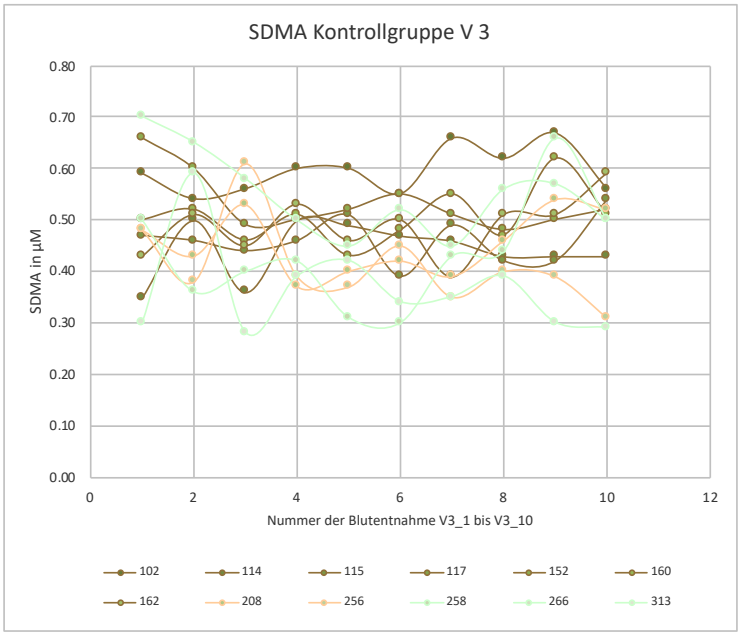

Diagramm 35: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe SDMA V3

HOMO (µM)														
	102	114	115	117	152	160	162	208	256	258	266	313	MW	STABW
V3_1 (A)	1.72	2.56	3.14		1.47	1.20	1.92	2.42	1.61	1.26	1.20	2.08	1.87	0.6291
V3_2	1.31	1.64	2.07		1.71	1.60	1.70	2.54	0.94	0.86	1.93	0.70	1.55	0.5551
V3_3	1.96	1.70	1.70		1.74	1.25	1.82	2.62	2.27	3.10	2.12	2.51	2.07	0.5224
V3_4	1.83	1.32	1.94		1.75	1.77	1.48	1.72	3.25	1.26	1.71	2.81	1.89	0.6072
V3_5	1.75	1.41	1.99		1.45	1.46	1.79	1.82	2.11	1.55	1.48	1.79	1.69	0.2365
V3_6	1.45	1.59	1.73		1.60	1.59	2.11	1.99	3.68	0.35	1.30	3.11	1.86	0.8914
V3_7	1.54	1.93	2.35		1.74	1.41	2.26	1.55	3.47	1.14	1.33	2.43	1.92	0.6703
V3_8	1.45	1.78	1.74		1.63	1.38	2.11	2.02	2.58	0.96	1.36	1.59	1.69	0.4356
V3_9	1.84	1.88	1.72		1.52	1.32	1.80	1.88	2.26	1.19	1.61	1.25	1.66	0.3223
V3_10	1.17	1.48	1.93		1.78	1.26	2.28	2.39	2.49	1.90	2.20	1.87	1.89	0.4422

Tabelle 40: Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V3

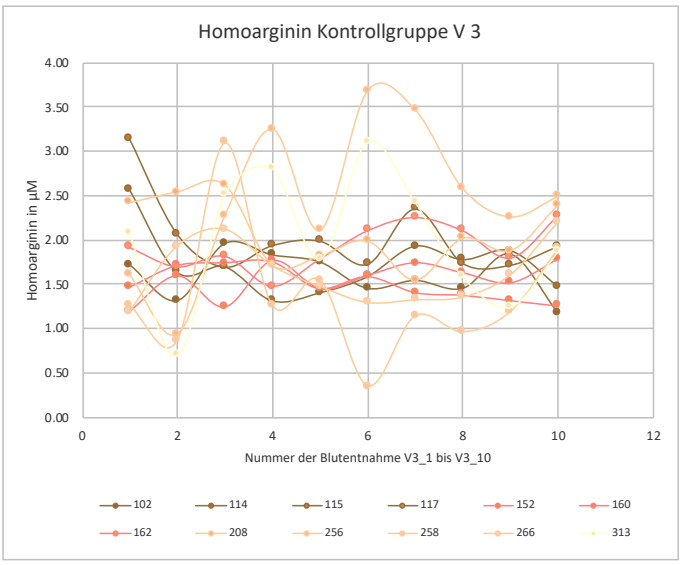

Diagramm 36: Graphische Darstellung der Messdaten Kontrollgruppe Homoarginin V3

9.3. Daten Sportgruppe

Arginin (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V1_1 (A)	73.6	92.0	108.2	116.5		77.9	84.8	113.5	130.0	83.3	80.5	51.7	92	22.782
V1_2	52.7	61.5	89.8	69.1	80.4	75.1	96.8	52.0	84.1	66.0	74.5	41.1	70.3	16.543
V1_3	60.6	74.3	118.8	66.7	71.7	106.1	83.6	142.6	121.4	79.9	91.6	69.2	90.5	25.945
V1_4	71.6	73.6	106.1	81.1	94.8	91.6	73.9	77.4	95.6	94.8	75.4	67.0	83.6	12.398
V1_5	70.5	77.5	85.6	97.2	79.0	89.1	90.0	90.4	123.0	84.6	75.2	59.8	85.2	15.66
V1_6	74.9	77.9	108.8	87.6	87.7	109.7	84.5	96.3	123.3	77.1	93.6	99.2	93.4	14.871
V1_7	64.9	89.6	131.8	97.7	104.5	127.3	81.8	53.1	116.8	94.5	80.9	80.4	93.6	23.788
V1_8	61.2	70.6	118.5	82.3	92.8	110.5	88.6	59.6	118.6	87.2	65.3	69.9	85.4	21.363
V1_9	55.2	75.7	113.6	87.1	84.2	117.8	132.7	65.8	136.3	83.9	82.4	58.9	91.1	27.612
V1_10	104.3	93.6	110.6	117.3	100.1	107.9	181.6	77.2	122.2	86.4	89.8	102.3	107.8	26.584

Tabelle 41: Messdaten Sportgruppe L-Arginin V1

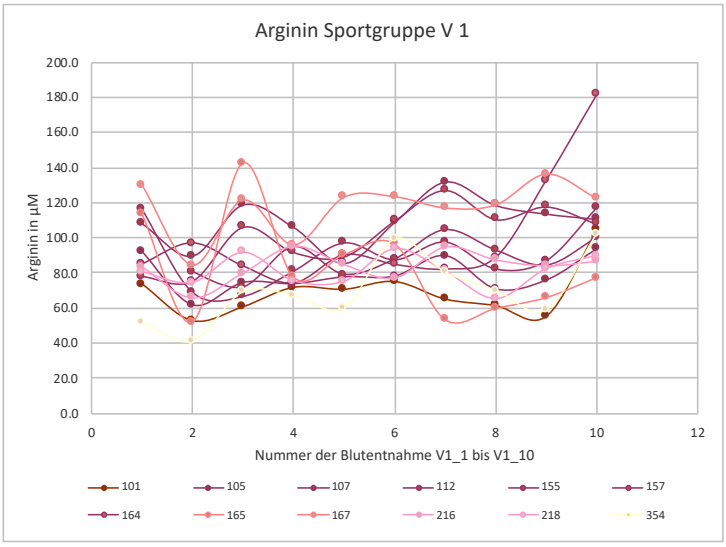

Diagramm 37: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe L-Arginin V1

ADMA (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V1_1 (A)	0.54	0.55	0.47	0.65		0.28	0.43	0.45	0.49	0.53	0.48	0.26	0.47	0.114
V1_2	0.30	0.41	0.46	0.42	0.48	0.30	0.38	0.47	0.53	0.45	0.49	0.31	0.42	0.0787
V1_3	0.31	0.52	0.69	0.44	0.53	0.40	0.36	0.75	0.59	0.51	0.45	0.31	0.49	0.1396
V1_4	0.41	0.47	0.46	0.44	0.60	0.40	0.38	0.40	0.41	0.50	0.43	0.45	0.45	0.0595
V1_5	0.43	0.48	0.54	0.50	0.45	0.38	0.34	0.64	0.44	0.48	0.54	0.30	0.46	0.0931
V1_6	0.45	0.46	0.44	0.47	0.48	0.43	0.38	0.71	0.48	0.36	0.62	0.47	0.48	0.0965
V1_7	0.49	0.39	0.47	0.47	0.52	0.39	0.41	0.51	0.66	0.58	0.40	0.42	0.48	0.0832
V1_8	0.48	0.58	0.53	0.49	0.64	0.36	0.49	0.54	0.64	0.51	0.59	0.39	0.52	0.0873
V1_9	0.44	0.47	0.54	0.54	0.65	0.37	0.45	0.69	0.43	0.67	0.48	0.47	0.52	0.1033
V1_10	0.56	0.53	0.46	0.59	0.60	0.39	0.46	0.45	0.51	0.67	0.49	0.39	0.51	0.0857

Tabelle 42: Messdaten Sportgruppe ADMA V1

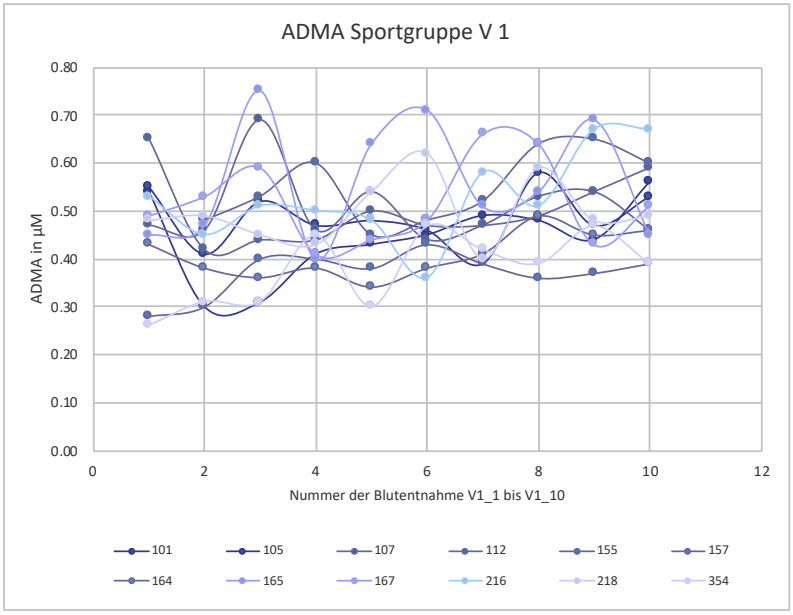

Diagramm 38: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe ADMA V1

SDMA (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V1_1 (A)	0.38	0.52	0.74	0.63		0.30	0.38	0.37	0.41	0.38	0.49	0.40	0.45	0.1306
V1_2	0.49	0.40	0.62	0.45	0.50	0.30	0.44	0.47	0.39	0.50	0.69	0.42	0.47	0.1031
V1_3	0.26	0.60	0.79	0.52	0.51	0.31	0.33	0.50	0.47	0.50	0.56	0.38	0.48	0.1446
V1_4	0.43	0.49	0.65	0.59	0.56	0.30	0.42	0.41	0.45	0.44	0.55	0.57	0.49	0.098
V1_5	0.37	0.48	0.63	0.66	0.52	0.25	0.38	0.48	0.54	0.39	0.51	0.50	0.48	0.1145
V1_6	0.32	0.44	0.51	0.53	0.43	0.33	0.36	0.49	0.41	0.39	0.48	0.39	0.42	0.0692
V1_7	0.46	0.41	0.45	0.53	0.48	0.29	0.36	0.41	0.45	0.40	0.43	0.44	0.43	0.0605
V1_8	0.41	0.49	0.44	0.60	0.53	0.33	0.44	0.37	0.52	0.41	0.44	0.40	0.45	0.0752
V1_9	0.39	0.55	0.45	0.57	0.44	0.34	0.37	0.59	0.66	0.54	0.68	0.57	0.51	0.1123
V1_10	0.53	0.50	0.46	0.65	0.60	0.42	0.43	0.47	0.48	0.48	0.58	0.39	0.5	0.0777

Tabelle 43: Messdaten Sportgruppe SDMA V1

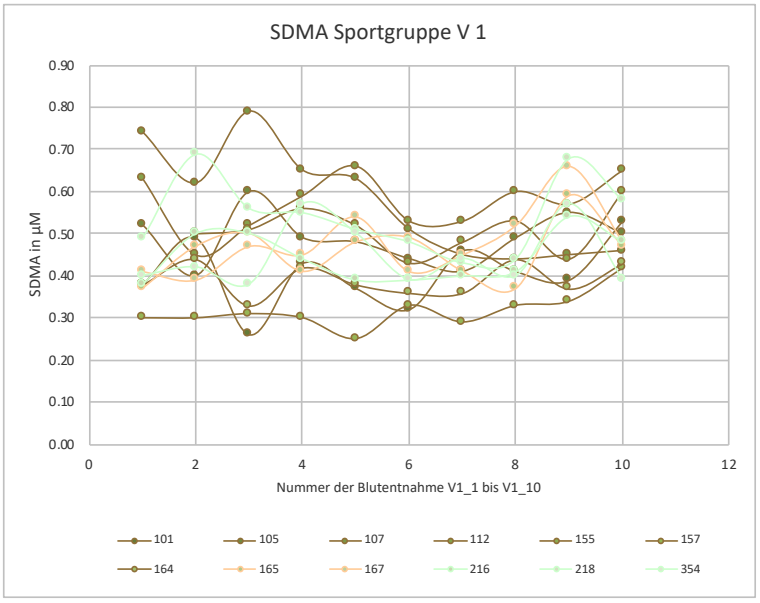

Diagramm 39: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe SDMA V1

HOMO (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V1_1 (A)	1.48	1.65	2.14	1.51		2.49	1.63	1.76	2.41	2.12	2.21	1.85	1.93	0.3585
V1_2	1.59	1.22	1.87	1.00	1.63	2.70	1.59	1.59	1.68	1.18	2.56	1.87	1.71	0.5072
V1_3	1.47	1.38	2.43	1.04	1.65	3.01	1.87	2.10	2.32	1.54	2.28	3.19	2.02	0.6567
V1_4	1.73	1.65	1.85	1.06	2.31	2.65	1.74	1.73	1.98	1.64	1.99	3.52	1.99	0.6179
V1_5	1.58	1.32	1.67	1.19	1.69	2.30	2.15	2.00	2.43	1.46	2.31	2.34	1.87	0.4367
V1_6	1.69	1.28	1.84	1.28	1.40	2.66	1.92	2.02	1.98	1.37	2.49	2.20	1.84	0.4619
V1_7	1.79	1.36	1.94	1.25	2.09	2.53	1.89	1.64	1.80	1.85	2.32	3.20	1.97	0.5262
V1_8	1.70	1.35	2.15	1.11	2.03	2.76	1.83	1.64	2.00	1.40	2.25	2.42	1.89	0.4776
V1_9	1.61	1.65	2.16	1.09	1.90	2.80	1.72	1.82	2.61	1.61	2.30	2.87	2.01	0.5443
V1_10	2.27	1.76	2.11	1.11	1.65	3.08	2.36	1.60	2.77	1.69	2.84	3.68	2.24	0.7398

Tabelle 44: Messdaten Sportgruppe Homoarginin V1

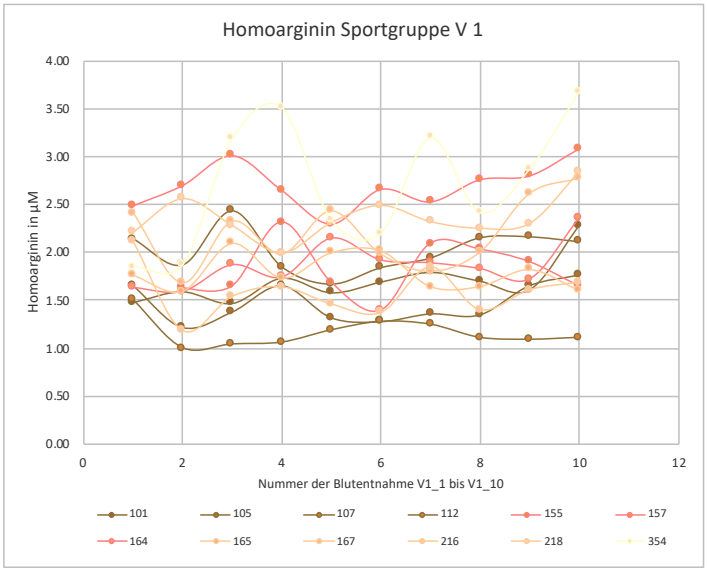

Diagramm 40: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe Homoarginin V 1

Arginin (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V2_1 (A)	97.5	151.3	105.5	77.9	66.0	62.6	85.1	67.4	105.9	62.7	71.2	56.8	84.2	27.147
V2_2	65.8	55.6	97.6	89.4	65.7	67.1	88.9	55.7	80.0	113.4	50.5	33.5	71.9	22.569
V2_3	74.0	73.2	104.7	91.7	78.2	102.7	82.1	89.2	167.7	92.0	79.7	66.8	91.8	26.571
V2_4	66.0	68.7	81.9	130.7	72.4	77.6	92.0	55.7	175.2	103.6	78.8	47.7	87.5	35.267
V2_5	57.3	64.9	104.2	110.1	74.7	113.2	91.1	77.1	141.7	99.9	78.1	47.1	88.3	26.905
V2_6	68.2	98.9	128.2	101.8	83.1	149.1	102.2	85.3	140.9	89.5	74.8	53.3	97.9	29.04
V2_7	82.5	76.4	110.7	93.3	79.8	101.8	67.6	99.9	157.3	96.2	77.5	84.2	93.9	23.54
V2_8	93.8	83.6	114.5	101.0	65.2	113.6	167.5	78.9	123.0	99.7	81.7	70.2	99.4	28.064
V2_9	93.0	50.6	100.2	91.3	68.9	89.5	71.0	75.5	115.1	85.4	80.6	63.8	82.1	17.467
V2_10	79.8	39.6	95.8	104.1	85.2	111.9	87.3	101.1	156.6	113.3	103.6	94.7	97.8	26.925

Tabelle 45: Messdaten Sportgruppe L-Arginin V2

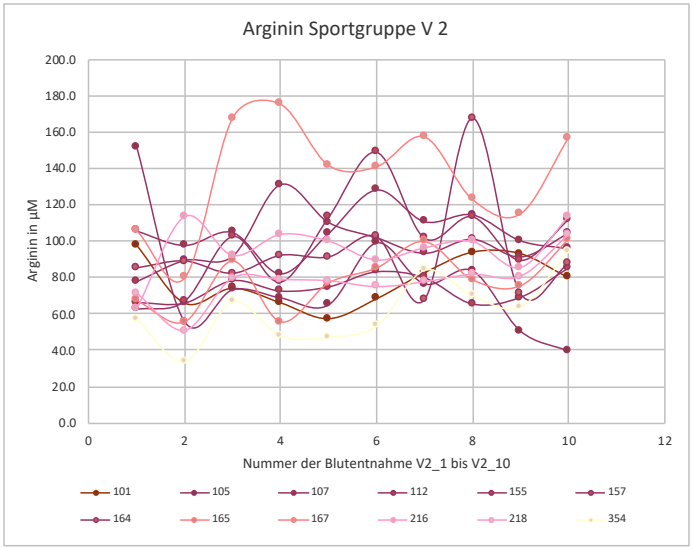

Diagramm 41: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe L-Arginin V2

ADMA (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V2_1 (A)	0.61	0.56	0.41	0.31	0.56	0.54	0.51	0.70	0.59	0.62	0.56	0.18	0.51	0.1452
V2_2	0.54	0.58	0.51	0.69	0.52	0.33	0.41	0.58	0.41	0.61	0.25	0.24	0.47	0.1444
V2_3	0.42	0.55	0.34	0.69	0.61	0.39	0.36	0.52	0.74	0.67	0.58	0.32	0.52	0.1468
V2_4	0.40	0.54	0.38	0.73	0.58	0.29	0.33	0.62	0.51	0.82	0.57	0.42	0.52	0.1605
V2_5	0.52	0.51	0.35	0.54	0.51	0.42	0.40	0.59	0.54	0.68	0.61	0.40	0.51	0.0977
V2_6	0.48	0.67	0.37	0.53	0.41	0.40	0.38	0.59	0.51	0.63	0.53	0.46	0.5	0.0987
V2_7	0.67	0.41	0.51	0.55	0.67	0.34	0.44	0.60	0.66	0.59	0.77	0.25	0.54	0.1535
V2_8	0.65	0.46	0.52	0.55	0.63	0.58	0.38	0.64	0.46	0.72	0.54	0.54	0.56	0.0954
V2_9	0.51	0.57	0.59	0.66	0.50	0.37	0.42	0.58	0.64	0.66	0.51	0.47	0.54	0.0931
V2_10	0.49	0.42	0.45	0.61	0.53	0.38	0.54	0.59	0.60	0.79	0.44	0.27	0.51	0.1334

Tabelle 46: Messdaten Sportgruppe ADMA V2

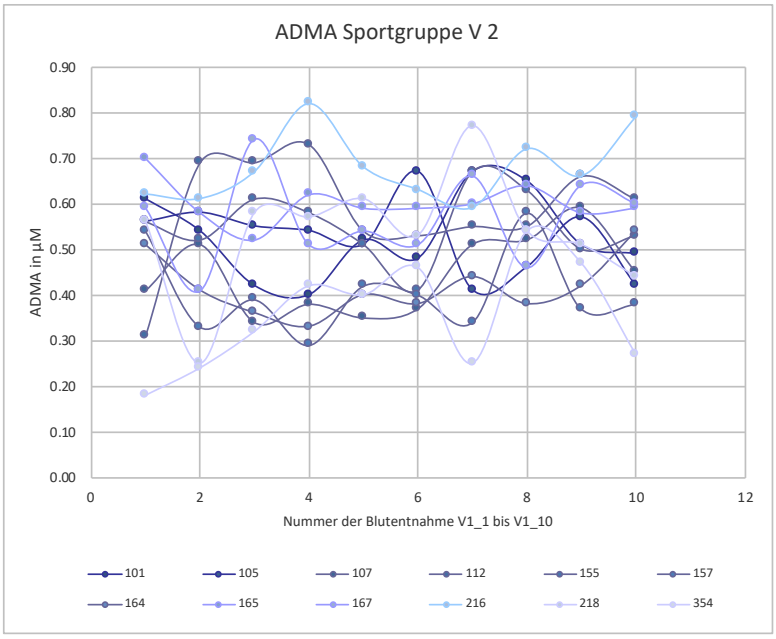

Diagramm 42: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe ADMA V2

SDMA (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V2_1 (A)	0.61	0.72	0.46	0.36	0.61	0.47	0.46	0.49	0.55	0.57	0.41	0.52	0.52	0.099
V2_2	0.57	0.60	0.38	0.65	0.63	0.32	0.43	0.46	0.53	0.39	0.32	0.40	0.47	0.1185
V2_3	0.34	0.58	0.42	0.69	0.62	0.37	0.31	0.44	0.52	0.49	0.43	0.25	0.46	0.1311
V2_4	0.31	0.51	0.40	0.64	0.53	0.28	0.36	0.39	0.44	0.53	0.38	0.43	0.43	0.1033
V2_5	0.47	0.51	0.44	0.68	0.50	0.35	0.32	0.56	0.43	0.36	0.44	0.37	0.45	0.1015
V2_6	0.44	0.57	0.43	0.67	0.50	0.38	0.30	0.51	0.42	0.45	0.46	0.42	0.46	0.0938
V2_7	0.45	0.47	0.38	0.54	0.56	0.35	0.32	0.40	0.37	0.37	0.45	0.45	0.43	0.0743
V2_8	0.46	0.48	0.40	0.47	0.50	0.53	0.34	0.54	0.37	0.40	0.64	0.38	0.46	0.0863
V2_9	0.41	0.50	0.46	0.51	0.52	0.34	0.33	0.39	0.36	0.42	0.46	0.49	0.43	0.0673
V2_10	0.45	0.52	0.43	0.54	0.62	0.37	0.46	0.45	0.30	0.67	0.41	0.46	0.47	0.1022

Tabelle 47: Messdaten Sportgruppe SDMA V2

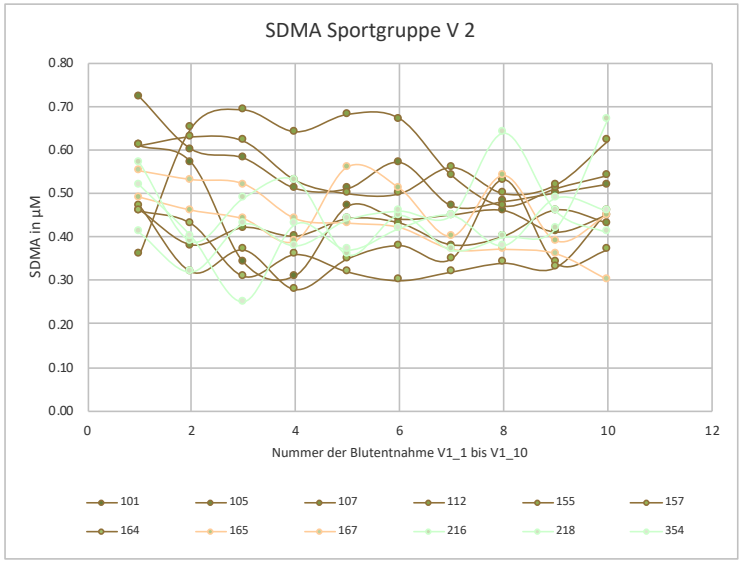

Diagramm 43: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe SDMA V2

HOMO (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V2_1 (A)	1.73	1.67	1.85	1.51	1.12	2.81	3.68	2.12	1.72	1.50	2.21	4.03	2.16	0.8989
V2_2	1.41	1.41	1.65	0.99	0.96	2.33	3.16	2.13	1.67	2.22	2.10	2.45	1.87	0.6445
V2_3	1.17	1.71	1.77	0.98	1.28	2.32	3.14	2.48	2.07	1.90	2.15	3.18	2.01	0.7036
V2_4	1.34	1.59	1.59	1.18	1.32	2.22	2.56	2.34	1.90	2.20	2.52	2.97	1.98	0.5752
V2_5	1.39	1.53	1.79	0.93	1.06	2.45	2.52	2.24	1.78	2.38	2.46	3.05	1.97	0.6528
V2_6	1.24	1.81	1.87	0.76	1.29	2.99	2.61	2.12	1.76	2.53	2.88	3.49	2.11	0.8102
V2_7	1.14	1.83	1.79	0.87	1.13	2.75	2.57	2.39	1.97	2.07	2.87	2.84	2.02	0.6974
V2_8	1.43	1.70	2.04	0.83	0.98	1.57	2.60	2.15	1.85	1.79	2.51	3.02	1.87	0.6442
V2_9	1.54	1.39	1.74	0.82	1.15	2.50	2.62	2.20	1.99	2.18	2.86	3.31	2.03	0.7337
V2_10	1.43	1.22	1.53	1.02	1.18	3.10	3.29	2.22	2.27	2.48	2.40	4.04	2.18	0.9505

Tabelle 48: Messdaten Sportgruppe Homoarginin V2

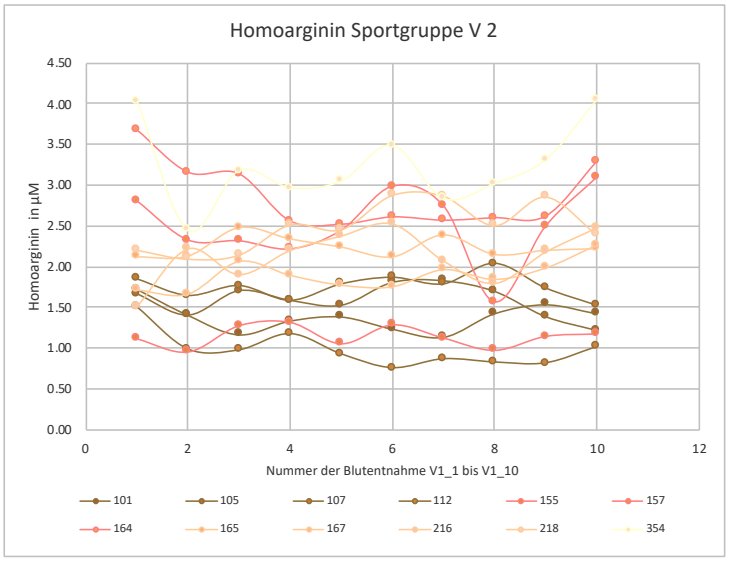

Diagramm 44: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe V2

Arginin (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V3_1 (A)		41.8	112.0	113.4	88.4	99.9	82.9	94.6	82.1	85.6		53.1	85.4	22.99
V3_2		98.5	122.6	99.1	62.5	80.6	68.8	49.1	48.2	68.4		109.9	80.8	25.696
V3_3		96.8	129.3	103.3	96.7	144.3	119.7	93.3	124.4	97.4		95.9	110.1	17.897
V3_4		110.5	133.0	113.5	83.3	109.7	96.2	57.9	124.0	75.8		62.4	96.6	25.827
V3_5		107.1	108.1	175.6	82.3	106.2	97.8	69.1	110.1	88.0		73.1	101.7	29.967
V3_6		93.9	123.3	145.6	86.0	160.3	91.3	96.8	105.4	92.5		59.1	105.4	29.892
V3_7		101.8	130.2	124.6	58.4	115.4	107.2	96.2	122.6	89.5		221.6	116.8	42.369
V3_8		87.9	118.2	88.2	88.8	108.1	86.3	76.4	101.2	92.6		61.5	90.9	15.87
V3_9		71.2	175.0	131.0	74.2	103.0	80.0	65.4	106.2	100.9		192.7	110	43.878
V3_10		87.1	109.7	138.1	85.7	138.0	117.7	111.4	125.4	106.5		94.4	111.4	18.924

Tabelle 49: Messdaten Sportgruppe L-Arginin V3

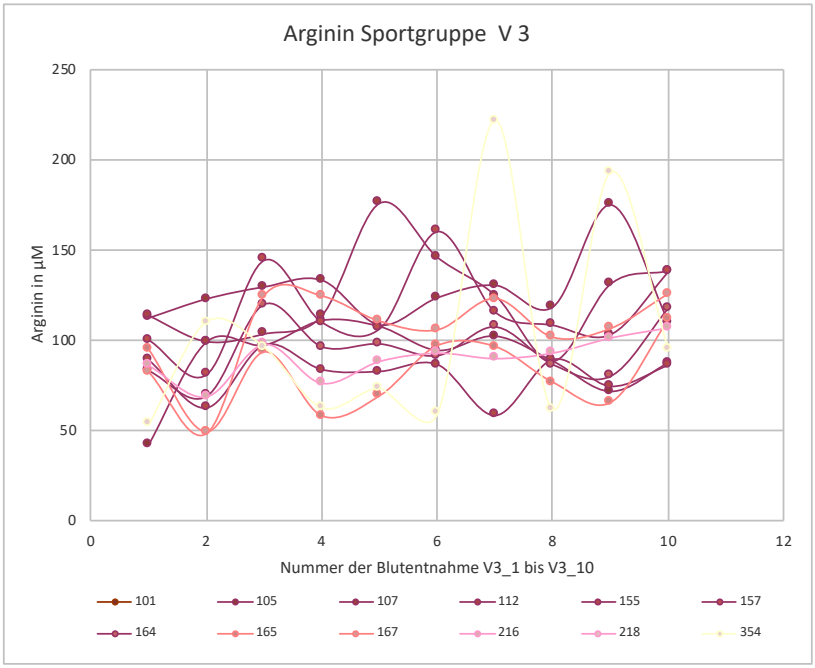

Diagramm 45: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe L-Arginin V3

ADMA (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V3_1 (A)		0.35	0.56	0.67	0.58	0.40	0.43	0.56	0.39	0.55		0.35	0.48	0.1128
V3_2		0.62	0.49	0.63	0.44	0.34	0.40	0.48	0.38	0.51		0.27	0.46	0.115
V3_3		0.65	0.60	0.53	0.51	0.41	0.45	0.55	0.37	0.68		0.21	0.5	0.1414
V3_4		0.73	0.53	0.54	0.60	0.31	0.48	0.53	0.38	0.87		0.52	0.55	0.16
V3_5		0.56	0.43	0.58	0.45	0.37	0.32	0.74	0.36	0.57		0.26	0.46	0.1466
V3_6		0.46	0.53	0.65	0.52	0.43	0.40	0.74	0.64	0.73		0.27	0.54	0.1526
V3_7		0.59	0.46	0.80	0.37	0.50	0.47	0.94	0.52	0.63		0.36	0.56	0.1847
V3_8		0.61	0.51	0.46	0.45	0.51	0.54	0.63	0.59	0.79		0.43	0.55	0.108
V3_9		0.67	0.55	0.80	0.63	0.52	0.56	0.74	0.68	0.62		0.35	0.61	0.1264
V3_10		0.84	0.52	0.58	0.37	0.35	0.59	0.86	0.52	0.73		0.34	0.57	0.1913

Tabelle 50: Messdaten Sportgruppe ADMA V3

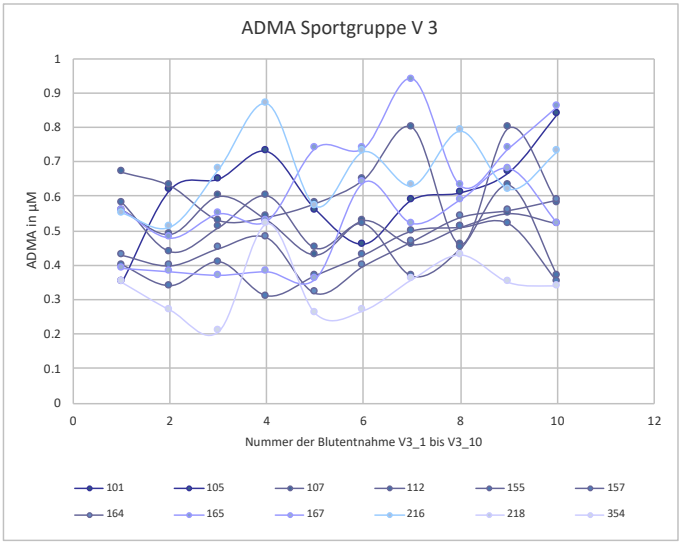

Diagramm 46: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe ADMA V3

SDMA (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V3_1 (A)		0.61	0.44	0.62	0.63	0.39	0.38	0.43	0.30	0.39		0.39	0.46	0.1178
V3_2		0.64	0.43	0.70	0.48	0.28	0.38	0.45	0.35	0.34		0.42	0.45	0.1319
V3_3		0.67	0.47	0.60	0.64	0.33	0.40	0.42	0.42	0.32		0.34	0.46	0.1308
V3_4		0.83	0.47	0.56	0.54	0.28	0.44	0.56	0.36	0.45		0.65	0.51	0.1539
V3_5		0.54	0.43	0.63	0.52	0.22	0.36	0.37	0.34	0.36		0.38	0.42	0.1183
V3_6		0.64	0.53	0.63	0.52	0.30	0.30	0.42	0.44	0.34		0.36	0.45	0.1273
V3_7		0.64	0.41	0.66	0.41	0.31	0.43	0.39	0.46	0.30		0.35	0.44	0.1237
V3_8		0.70	0.47	0.44	0.50	0.23	0.42	0.40	0.53	0.42		0.40	0.45	0.1188
V3_9		0.60	0.44	0.69	0.40	0.36	0.44	0.36	0.40	0.37		0.42	0.45	0.1099
V3_10		0.82	0.47	0.68	0.47	0.29	0.59	0.54	0.56	0.43		0.62	0.55	0.1458

Tabelle 51: Messdaten Sportgruppe SDMA V3

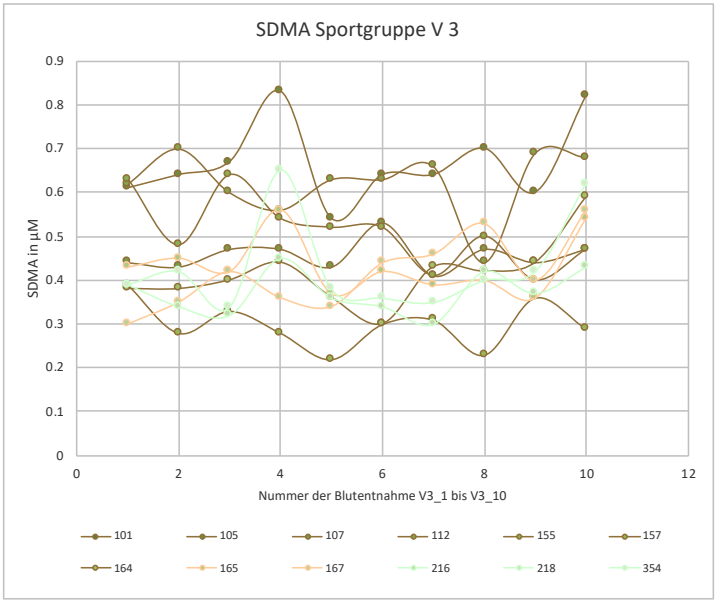

Diagramm 47: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe V3

HOMO (µM)														
	101	105	107	112	155	157	164	165	167	216	218	354	MW	STABW
V3_1 (A)		1.59	1.95	1.64	2.09	2.42	2.65	1.87	1.86	2.51		2.45	2.1	0.3801
V3_2		2.47	2.22	1.73	1.52	1.80	2.67	1.51	1.35	1.97		1.58	1.88	0.4425
V3_3		2.32	2.61	1.63	2.07	2.77	2.40	2.01	2.33	2.60		3.01	2.38	0.4017
V3_4		2.40	2.66	1.67	2.41	2.23	2.60	1.88	2.09	1.83		3.25	2.3	0.4699
V3_5		1.89	2.35	1.65	1.93	1.72	2.50	1.54	1.81	2.12		2.76	2.03	0.3976
V3_6		2.21	2.47	1.85	2.13	2.51	2.23	1.97	1.80	2.08		3.27	2.25	0.4272
V3_7		1.88	2.61	2.01	1.80	2.56	2.10	1.92	2.33	2.62		2.50	2.23	0.3261
V3_8		1.81	2.10	2.49	2.07	2.42	2.25	1.81	1.84	2.11		2.60	2.15	0.2865
V3_9		2.02	2.51	1.98	1.84	2.81	1.98	1.49	2.12	2.63		2.52	2.19	0.4115
V3_10		2.45	2.27	1.54	2.07	2.73	2.59	1.84	2.07	2.80		2.72	2.31	0.4234

Tabelle 52: Messdaten Sportgruppe Homoarginin V3

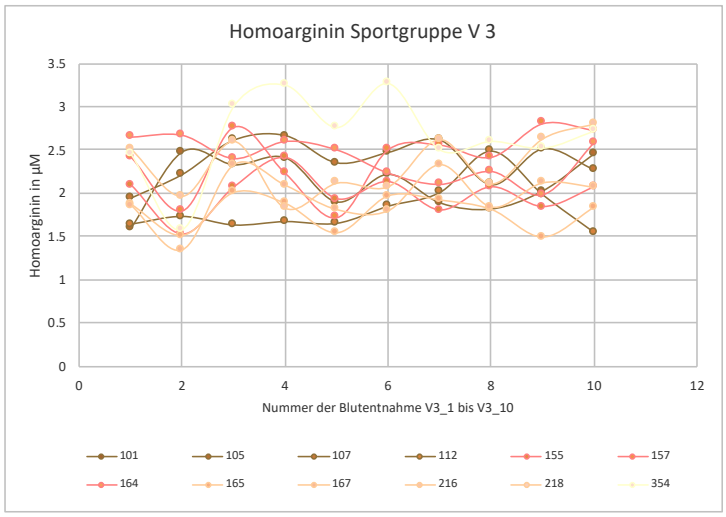

Diagramm 48: Graphische Darstellung der Messdaten Sportgruppe Homoarginin V3

Anhang II. Probandendaten I

Proband	Gruppe	SCR	Visite 1		Visite 2		Visite 3			Completed
			A	S	A	S	A	S		
009	Kontrolle	28.01.2014	24.02.2014	24.07.2014	NA					Ja
042	Kontrolle	07.05.2014	03.07.2014	16.07.2014	NA					Ja
044	Kontrolle	12.05.2014	16.05.2014	27.05.2014	NA					Ja
046	Kontrolle	12.05.2014	16.05.2014	27.05.2014	NA					Ja
047	Kontrolle	21.05.2014	23.05.2014	27.05.2014	NA					Ja
048	Kontrolle	21.05.2014	23.05.2014	27.05.2014	NA					Ja
049	Kontrolle	21.05.2014	23.05.2014	02.06.2014	NA					Ja
050	Kontrolle	21.05.2014	23.05.2014	02.06.2014	NA					Ja
051	Kontrolle	21.05.2014	23.05.2014	02.06.2014	NA					Ja
052	Kontrolle	26.05.2014	11.09.2014	15.09.2014	NA					Ja
053	Kontrolle	26.05.2014	31.07.2014	04.08.2014	NA					Ja
054	Kontrolle	26.05.2014	05.06.2014	24.07.2014	NA					Ja

Tabelle 45: Probenden Nicht-Nachtschicht-Gruppe – Visitenverlauf und Drop-Outs

Proband	Gruppe	SCR	Visite 1		Visite 2		Visite 3			Completed
			A	S	A	S	A	S		
007/102	Ohne	27.01.2014	10.02.2014	09.04.2014	01.09.2014	04.09.2014	10.12.2014	10.12.2014		Ja
012/108	Ohne	30.01.2014	21.02.2014							Dropout E
027/113	Ohne	06.03.2014	25.03.2014	24.07.2014						Dropout E
017/114	Ohne	05.02.2014	08.04.2014	27.05.2014	12.08.2014	19.08.2014	10.11.2014	20.11.2014		Ja
028/115	Ohne	06.03.2014	08.04.2014	14.05.2014	11.08.2014	19.08.2014	10.11.2014	18.11.2014		Ja
025/117	Ohne	26.02.2014	24.04.2014	02.06.2014	27.08.2014	08.10.2014				Drop out N
022/152	Ohne	20.02.2014	11.03.2014	14.04.2014	11.07.2014	24.07.2014	28.10.2014	06.11.2014		Ja
059/156	Ohne	24.06.2014	26.06.2014							Dropout E
058/158	Ohne	19.06.2014	31.07.2014							Dropout E
030/208	Ohne	31.03.2014	05.06.2014	27.06.2014	22.09.2014	08.10.2014	24.02.2015	24.02.2015		Ja
075/162	Ohne	23.02.2015	23.03.2015	01.04.2015	25.06.2015	25.06.2015	02.11.2015	02.11.2015		Ja
077/213	Ohne	23.03.2015	20.04.2015	20.04.2015						Dropout E
082/256	Ohne	01.06.2015	09.07.2015	09.07.2015	07.11.2015	07.11.2015	24.02.2016	24.02.2016		Ja
083/160	Ohne	13.07.2015	20.07.2015	20.07.2015	15.10.2015	15.10.2015	14.01.2016	14.01.2016		Ja
084/166	Ohne	13.07.2015	19.08.2015	19.08.2015						Dropout E
085/258	Ohne	15.07.2015	14.09.2015	14.09.2015	07.12.2015	07.12.2015	21.03.2016	21.03.2016		Ja
089/313	Ohne	11.08.2015	14.09.2015	14.09.2015	17.12.2015	17.12.2015	10.03.2016	10.03.2016		Ja
091/266	Ohne	04.11.2015	17.12.2015	17.12.2015	10.03.2016	10.03.2016	16.06.2016	16.06.2016		Nein

Tabelle 46: Probanden Kontroll-Gruppe – Visitenverlauf und Drop-Outs

Proband	Gruppe	SCR	Visite 1		Visite 2		Visite 3			Completed
			A	S	A	S	A	S		
002/101	Sport	21.01.2014	10.02.2014	03.04.2014	03.07.2014	16.07.2014	28.10.2014			Dropout N
006/105	Sport	23.01.2014	13.02.2014	09.04.2014	11.07.2014	16.07.2014	10.10.2014	22.10.2014		Ja
010/107	Sport	28.01.2014	21.02.2014	26.03.2014	18.06.2014	16.07.2014	23.09.2014	09.10.2014		Ja
021/116	Sport	11.02.2015	24.04.2014							Dropout E
020/118	Sport	11.02.2014	24.04.2014							Dropout E
029/112	Sport	06.03.2014	25.03.2014	14.04.2014	29.07.2014	01.08.2014	23.11.2014	23.11.2014		Ja
026/154	Sport	26.02.2014	17.04.2014							Dropout E
032/155	Sport	31.03.2014	05.06.2014	09.07.2014	29.10.2014	29.10.2014	27.03.2015	27.03.2015		Ja
056/157	Sport	19.06.2014	11.07.2014	12.08.2014	23.11.2014	23.11.2014	27.03.2015	27.03.2015		Ja
057/164	Sport	19.06.2014	28.08.2014	10.10.2014	22.01.2015	22.01.2015	20.04.2015	20.04.2015		Ja
037/216	Sport	04.04.2014	15.05.2014	02.06.2014	22.09.2014	08.10.2014	18.03.2015	18.03.2015		Ja
033/218	Sport	01.04.2014	26.06.2014	09.07.2014	29.10.2014	29.10.2014				Dropout N
040/254	Sport	05.05.2014	26.06.2014	01.08.2014						Dropout E
076/165	Sport	23.02.2015	19.05.2015	19.05.2015	19.08.2015	19.08.2015	11.11.2015	11.11.2015		Ja
078/167	Sport	23.02.2015	27.03.2015	27.03.2015	28.06.2015	28.06.2015	04.10.2015	04.10.2015		Ja
090/354	Sport	20.07.2015	21.10.2015	21.10.2015	24.01.2016	24.01.2016	26.04.2016	26.04.2016		Ja

Tabelle 47: Probanden Sportgruppe – Visitenverlauf und Drop-Outs

Anhang III: Studiendaten Probanden

1. Nicht-Nachtschicht-Gruppe Baseline

V1: Randomization	No Study Participant	No of Nightshifts per month	Age	Sex
D	9	0	26	Male
D	42	0	57	Female
D	44	0	31	Female
D	46	0	46	Male
D	47	0	58	Female
D	48	0	27	Female
D	49	0	27	Female
D	50	0	32	Male
D	51	0	26	Female
D	52	0	41	Male
D	53	0	42	Male
D	54	0	32	Male

Tabelle 56: Nicht-Nachtschichtgruppe – Probanden, Baseline

No Study Participant	Systolic RR (baseline)	Diastolic RR (baseline)	Pulse rate (baseline)	Body weight (baseline)	Body height (baseline)	BMI (baseline)	Waist (baseline	Hip (baseline
9	139	76	69	91.50	186	26.40	910	105
42	116	77	67	49.90	164	18.50	70	89
44	98	55	71	61.60	167	22.00	76	101
46	114	75	88	96.20	192	26.10	99	107
47	117	74	62	66.70	165	24.50	80	100
48	107	71	85	62.80	176	20.20	75	97
49	110	67	84	68.90	171	23.60	78	102
50	135	86	72	82.00	177	26.20	95	104
51	96	64	61	62.80	172	21.20	70	99
52	111	78	49	90.40	185	26.40	103	111
53	125	84	51	78.20	177	25.00	86	102
54	133	86	64	85.40	184	25.20	97	104

Tabelle 57: Nicht-Nachtschichtgruppe, biometrische Daten Baseline

No Study Participant	Diabetes history	Hypertension history	Cardiac infaction history	Stroke history	Obesity history	Cancer history	Disease history	Specified disease history
9	None	Father	None	None	Father; Mother	None		Not applicable
42	None	None	None	None	None	None		None
44	Father	None	None	None	Mother	None		None
46	None	None	Father	None	None	None		None
47	None	None	None	None	None	Siblings		Not applicable
48	None	None	None	None	None	None		None
49	None	None	None	None	None	Father; Mother		None
50	None	Mother	None	None	Mother	None		Not applicable
51	None	None	None	None	Father	None		None
52	None	Father	None	None	None	None	Hypercholesteraemia	Father
53	None	Mother	None	None	Mother	None		None
54	None	Mother	None	None	Mother	Mother		None

Tabelle 58: Nicht-Nachtschichtgruppe, Vorerkrankungen

2. Nicht-Nachtschicht-Gruppe 1. Visite

V1: Randomization	Systolic RR (V1)	Diastolic RR (V1)	Pulse rate (V1)	Body weight (V1)	Body height (V1)	BMI (V1)	Waist (V1)
D	138	78	68	91.40	186	26.40	88
D	111	71	85	51.10	164	19.00	67
D	103	65	61	61.30	165	22.50	77
D	130	76	95	96.60	191	26.50	101
D	111	67	70	66.30	166	24.10	79
D	115	74	71	64.30	176	20.70	73
D	120	70	55	68.80	171	23.50	78
D	125	81	62	80.80	177	25.80	93
D	105	67	51	65.90	172	22.30	75
D	123	82	42	92.80	186	26.80	105
D	120	67	64	75.30	175	24.60	82
D	140	84	71	85.70	184	25.30	101

Tabelle 59: Nicht-Nachtschichtgruppe, biometrische Daten V1

3. Kontrollgruppe Baseline

V1: Randomization	No Study Participant	No of Nightshifts per month	Age	Sex
A	102	6	50	Female
A	114	6	21	Female
A	115	7	26	Female
A	117	10	51	Female
A	152	9	56	Male
A	160	5	27	Female
A	162	5	30	Male
A	208	4	22	Female
A	256	11	52	Female
A	258	5	55	Male
A	266	6	35	Female
A	313	6	22	Female

Tabelle 60: Kontrollgruppe - Probanden, Baseline

No Study Participant	Systolic RR (baseline)	Diastolic RR (baseline)	Pulse rate (baseline)	Body weight (baseline)	Body height (baseline)	BMI (baseline)	Waist (baseline)	Hip (baseline)
102	128	74	60	63.90	182	19.30	72	88
114	100	68	61	64.40	172	21.80	66	84
115	118	73	81	67.70	169	23.70	80	105
117	135	76	57	92.50	163	34.80	99	121
152	131	83	74	96.10	183	28.70	97	104
160	109	55	88	129.70	175	42.40	105	142
162	126	78	54	115.70	185	33.80	116	121
208	128	78	62	62.40	170	21.60	67	96
256	120	74	56	81.10	175	26.50	89	109
258	128	75	64	84.70	178	26.70	91	94
266	126	81	64	65.00	173	21.70	69	102
313	128	71	65	95.70	167	34.30	107	126

Tabelle 61: Kontrollgruppe, biometrische Daten Baseline

No Study Participant	Diabetes history (baseline)	Hypertension history (baseline)	Cardiac infaction history (baseline)	Stroke history (baseline)	Obesity history (baseline)	Cancer history (baseline)	Disease history (baseline)	Specified disease history (baseline)
102	None	None	None	None	None	None	M Parkinson	Father
114	None	Mother	None	None	Mother	None		None
115	None	None	None	None	None	None		None
117	Father	Father	Father	None	Father; Mother	None		None
152	None	None	None	Mother	None	None		None
160	Father; Mother	None	Father	None	Father; Mother; Siblings	None		None
162	None	Father	None	None	Mother	None	COPD	Father
208	None	Mother	None	None	Mother	None		None
256	None	None	Father	None	None	None		None
258	None	None	None	None	None	None		None
266	None	Mother	None	None	None	Mother		None
313	None	Father	None	None	Father; Mother	None		None

Tabelle 62: Kontrollgruppe, Vorerkrankungen

4. Kontrollgruppe 1. Visite

No Study Participant	V1: Randomization	Systolic RR (V1)	Diastolic RR (V1)	Pulse rate (V1)	Body weight (V1)	Body height (V1)	BMI (V1)	Waist (V1)	Hip (V1)
102	A	108	71	68	64.30	181	19.60	75	84
114	A	110	65	64	62.80	173	21.00	67	94
115	A	114	75	82	67.70	169	23.70	76	101
117	A	124	78	74	93.00	164	34.60	119	99
152	A	123	86	71	96.10	183	28.70	100	105
160	A	123	76	82	130.90	175	42.70	104	132
162	A	134	88	77	116.00	185	33.90	122	122
208	A	124	81	63	61.20	170	21.20	73	95
256	A	117	79	64	79.70	175	26.00	86	107
258	A	127	80	71	85.00	178	26.80	90	100
266	A	127	76	70	62.50	173	20.90	74	102
313	A	117	66	72	96.00	167	34.40	105	119

Tabelle 63: Kontrollgruppe, biometrische Daten – Visite 1

No Study Participant	V1: Randomization	Spiro: Heart rate (V1)	Spiro: V O2 max1 (V1)	Spiro: V O2 max2 (V1)
102	A	171	2720	42.20
114	A	194	2210	36.00
115	A	188	2450	36.70
117	A	174	1950	21.40
152	A	141	2040	21.20
160	A	169	2670	20.50
162	A	176	3590	31.70
208	A	180	1770	29.00
256	A	135	1980	24.40
258	A	178	2940	34.60
266	A	174	2170	35.40
313	A	194	2620	27.90

Tabelle 64: Kontrollgruppe, Spirometrie Visite 1

5. Kontrollgruppe 2. Visite

No Study Participant	Systolic RR (V2)	Diastolic RR (V2)	Pulse rate (V2)	Body weight (V2)	Body height (V2)	BMI (V2)	Waist (V2)	Hip (V2)
102	118	75	64	63	181	19.3	82	89
114	101	65	65	64.1	171	21.9	71	101
115	118	62	79	69.2	168	24.5	82	105
117	136	75	64	90.9	162	34.6	104	121
152	126	77	70	96.7	183	28.9	102	109
160	122	65	84	130.6	175	42.6	128	144
162	129	69	56	112.9	185	33	118	118
208	109	71	69	62.1	169	21.7	69	104
256	119	71	68	82.1	175	26.8	87	109
258	131	87	68	84.3	178	26.6	90	103
266	119	80	67	62.8	173	21	70	82
313	143	71	76	96.7	167	34.7	115	123

Tabelle 65: Kontrollgruppe, biometrische Daten – Visite 2

No Study Participant	Spiro: Heart rate (V2)	Spiro: V O2 max1 (V2)	Spiro: V O2 max2 (V2)
102	170	2300	36.7
114	187	2340	37.3
115	185	2290	33.1
117	166	1910	21
152	0	0	0
160	173	2250	18.7
162	173	3510	31
208	184	1750	28.1
256	135	1880	22.4
258	169	2700	33
266	171	2450	39.1
313	172	2170	21.6

Tabelle 66: Kontrollgruppe, Spirometrie Visite 2

6. Kontrollgruppe 3. Visite

Number Study Participant	Systolic RR (V3)	Diastolic RR (V3)	Pulse rate (V3)	Body weight (V3)	Body height (V3)	BMI (V3)	Waist (V3)	Hip (V3)
102	106	66	63	64.2	181	19.6	97	83
114	102	83	68	63.7	172	21.5	73	101
115	115	68	76	69.1	168	24.5	90	106
117								
152	135	80	73	86.4	182	26.1	105	115
160	121	63	76	120.9	175	39.5	111	138
162	128	82	75	115.1	185	33.6	115	121
208	124	70	77	62	171	21.2	74	101
256	129	80	63	85.4	175	27.9	93	113
258	136	76	69	85.2	178	26.9	93	101
266	112	81	72	61.9	173	20.7	67	92
313	125	66	68	100	167	35.9	108	123

Tabelle 67: Kontrollgruppe, biometrische Daten – Visite 3

Number Study Participant	Spiro-/Ergometry analysed (V3)	Spiro: Heart rate (V3)	Spiro: V O2 max1 (V3)	Spiro: V O2 max2 (V3)
102	Yes	156	2170	35
114	Yes	186	2570	42
115	Yes	188	2100	31
117				
152	No			
160	Yes	160	2040	17.1
162	Yes	174	3360	29
208	Yes	186	1660	26.9
256	Yes	135	1690	19.4
258	Yes	167	2530	30.4
266	Yes	182	2130	34.6
313	Yes	186	2030	20.4

Tabelle 68: Kontrollgruppe, Spirometrie Visite 3

7. Sportgruppe Baseline

V1: Randomization	No Study Participant	No of Nightshifts per month	Age	Sex
C	101	7	38	Female
C	105	7	24	Female
C	107	6	34	Male
C	112	7	39	Female
C	155	5	27	Female
C	157	5	29	Female
C	164	5	37	Male
C	165	7	52	Male
C	167	4	36	Male
C	216	6	24	Female
C	218	10	46	Male
C	354	5	24	Female

Tabelle 69: Sportgruppe - Probanden, Baseline

No Study Participant	Systolic RR (baseline)	Diastolic RR (baseline)	Pulse rate (baseline)	Body weight (baseline)	Body height (baseline)	BMI (baseline)	Waist (baseline)	Hip (baseline)
101	137	82	69	68.40	171	23.40	74	97
105	122	76	62	72.00	167	25.80	81	98
107	130	86	71	94.70	187	27.10	96	106
112	124	83	51	76.90	177	24.50	80	103
155	111	69	65	84.90	176	27.40	83	109
157	119	64	87	62.20	169	21.80	78	101
164	127	58	84	86.00	178	27.10	96	107
165	146	86	58	77.30	180	23.90	83	105
167	132	69	71	73.90	173	24.70	86	98
216	126	75	67	131.00	171	44.80	125	123
218	127	83	64	95.90	187	27.40	103	98
354	106	65	60	64.90	172	21.90	74	98

Tabelle 70: Sportgruppe, biometrische Daten – Baseline

No Study Participant	Diabetes history (baseline)	Hypertension history (baseline)	Cardiac infaction history (baseline)	Stroke history (baseline)	Obesity history (baseline)	Cancer history (baseline)	Disease history (baseline)	Specified disease history (baseline)
101	None	Father	Father	Father	Father; Mother	None		None
105	None	None	Father	None	None	Father		None
107	Mother	Father; Mother	Mother	None	Mother	Mother		None
112	None	None	None	None	None	None		None
155	None	None	None	None	None	None		None
157	None	Mother	Father	None	None	None		None
164	None	None	None	None	None	None		None
165	Father	Father	None	None	None	None		None
167	None	None	Father	None	None	None		None
216	None	Father; Mother	None	None	Father; Mother	None	PAVK	Mother
218	None	Father	None	None	Father	Father; Mother		None
354	None	Father	None	None	None	None		None

Tabelle 71: Sportgruppe, Vorerkrankungen

8. Sportgruppe 1. Visite

No Study Participant	Systolic RR (V1)	Diastolic RR (V1)	Pulse rate (V1)	Body weight (V1)	Body height (V1)	BMI (V1)	Waist (V1)	Hip (V1)
101	124	79	75	69.20	169	24.20	76	87
105	121	72	80	72.70	167	26.10	82	87
107	130	74	67	95.60	186	27.60	104	96
112	117	77	48	77.10	178	24.30	84	108
155	108	67	67	87.50	174	28.90	89	112
157	118	82	57	61.30	169	21.50	74	97
164	139	70	55	86.40	179	27.00	100	105
165	139	95	65	76.00	180	23.50	84	93
167	126	65	71	73.40	173	24.50	86	99
216	122	69	46	127.90	171	43.70	119	137
218	120	79	96	97.90	187	28.00	102	107
354	106	64	67	65.70	172	22.20	73	96

Tabelle 72: Sportgruppe, biometrische Daten – Visite 1

No Study Participant	Spiro-/Ergometry analysed (V1)	Spiro: Heart rate (V1)	Spiro: V O2 max1 (V1)	Spiro: V O2 max2 (V1)
101	Yes	183	2260	33.90
105	Yes	179	2470	34.40
107	Yes	167	3300	34.50
112	Yes	164	2980	39.20
155	Yes	182	2740	31.40
157	Yes	170	1930	31.20
164	Yes	178	3800	43.40
165	Yes	156	3300	44.10
167	Yes	195	3260	45.30
216	Yes	156	2200	17.60
218	Yes	171	4020	41.30
354	Yes	170	2090	32.70

Tabelle 73: Sportgruppe, Spirometrie Visite 1

9. Sportgruppe 2. Visite

No Study Participant	Compliance: Intervention (V2)	Compl Ex: Night Shifts (V2)	Compl Ex: Shifts with Ex (V2)	Compl Ex: % of Ex days (V2)
101	Exercise	17	16	94
105	Exercise	17	17	100
107	Exercise	23	23	100
112	Exercise	16	12	75
155	Exercise	17	12	71
157	Exercise			
164	Exercise	18	15	83
165	Exercise	16	16	100
167	Exercise	14	12	86
216	Exercise	29	25	86
218	Exercise	18	15	83
354	Exercise	14	11	79

Tabelle 74: Nachtschichten und Trainingseinheiten – Sportgruppe Visite 2

No Study Participant	Systolic RR (V2)	Diastolic RR (V2)	Pulse rate (V2)	Body weight (V2)	Body height (V2)	BMI (V2)	Waist (V2)	Hip (V2)
101	118	70	65					
105	111	66	67	72.9	167	26.1	85	105
107	133	72	94	95.5	185	27.9	102	105
112	110	68	55	80.1	177	25.6	84	105
155	109	67	67	88.3	175	28.8	86	121
157	110	78	70	59.1	169	20.7	71	99
164	118	62	52	85.5	179	26.7	99	103
165	128	85	69	76.1	180	23.5	84	89
167	126	68	74	73	173	24.4	81	100
216	108	77	69	127.8	168	45.3	129	141
218	120	81	67	94.3	187	27	93	97
354	111	68	77	66.3	172	22.4	73	98

Tabelle 75: Sportgruppe, biometrische Daten – Visite 2

No Study Participant	Spiro-/Ergometry analysed (V2)	Spiro: Heart rate (V2)	Spiro: V O2 max1 (V2)	Spiro: V O2 max2 (V2)
101	Yes	169	1920	28.8
105	Yes	173	2400	33
107	Yes	157	3140	32.8
112	Yes	173	2860	35.7
155	Yes	190	2550	28.9
157	Yes	166	1850	30.7
164	Yes	180	3500	41.4
165	Yes	163	3530	47.2
167	Yes	186	3610	50.1
216	Yes	148	2160	17.1
218	Yes	172	4090	43.5
354	Yes	169	1640	25.3

Tabelle 76: Sportgruppe, Spirometrie Visite 2

10. Sportgruppe 3. Visite

Number of Study Participant	Systolic RR (V3)	Diastolic RR (V3)	Pulse rate (V3)	Body weight (V3)	Body height (V3)	BMI (V3)	Waist (V3)	Hip (V3)
101	129	69	69	67.9	168	24.1	78	102
105	116	67	75	74.6	165	27.4	83	110
107	123	81	76	92.3	185	27	102	110
112	125	81	50	78.8	177	25.2	85	106
155	107	65	70	83.3	174	27.5	83	119
157	118	73	56	62.1	166	22.5	73	100
164	134	63	53	87.5	179	27.3	101	104
165	136	87	58	77.6	180	24	87	99
167	121	67	77	73.1	173	24.4	87	96
216	112	72	73	144.9	170	50.1	131	130
218								
354	122	83	69	66	172	22.3	73	98

Tabelle 77: Sportgruppe, biometrische Daten – Visite 3

Number of Study Participant	Spiro: Heart rate (V3)	Spiro: V O2 max1 (V3)	Spiro: V O2 max2 (V3)
101	0	0	0
105	174	2230	30
107	164	3020	32.5
112	164	3160	38.9
155	189	2520	28.6
157	178	2000	33.2
164	173	3340	38.9
165	168	3460	46.3
167	183	3130	43.5
216	158	2030	14.1
218			
354	178	1850	28.8

Tabelle 78: Sportgruppe, Spirometrie Visite 3