Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Experimentelle Medizin

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor Prof. Dr. Rainer H. Böger

Asymmetrisches Dimethylarginin, symmetrisches Dimethylarginin und L-Arginin bei Linksthorakalem Schmerzsyndrom

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Maika Lestin

aus Crivitz

Hamburg 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 20.04.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Rainer Böger

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. Edzard Schwedhelm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
1.1. Arbeitshypothese und Fragestellung 5
1.2. Stickstoffmonoxid 6
1.2.1. Physiologische Effekte von NO 6
1.2.2. NO-Synthese 7
1.3. L-Arginin, ADMA und SDMA 8
1.3.1. Effekte von ADMA, L-NMMA, SDMA und L-Arginin 8
1.3.2. Normal-, Referenzbereiche und diagnosespezifische Bereiche 10
1.3.3. Die Methylargininquelle 17
1.3.4. Transmembranaler Transport von L-Arginin und der Methylarginine durch CAT 18
1.3.5. ADMA-Abbau 18
1.4. ADMA bei verschiedenen Erkrankungen 20
1.4.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen 20
1.4.2. Diabetes mellitus 26
1.4.3. Niereninsuffizienz 27
1.4.4. Sepsis und Leberinsuffizienz 29
1.5. ADMA und Medikamente 30
1.5.1. ADMA und ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten 30
1.5.2. ADMA und Insulinsentizer/Metformin 31
1.5.3. ADMA und Statine 31
1.5.4. ADMA und Fenofibrate 32
1.5.5. ADMA und Protonenpumpen-Inhibitoren 32
2. Material und Methoden 33
2.1. Studiendesign 33
2.1.1. Studienziel 33
2.1.2. Versuchsdurchführung 33
2.1.3. Einschlußkriterien 36
2.1.4. Ausschlußkriterien 36
2.2. Labormethoden 36
2.2.1. Messung von L-Arginin, ADMA und SDMA 36
2.2.2. Messung anderer Laborwerte 39
2.3. Statistische Analysen 39
2.4. Limitationen der Studie 39
2.5. Stärken der Studie: 40
3. Ergebnisse 41
3.1. Gruppeneinteilung 41
3.1.1. ACS/NonACS 41
3.1.2. In Hospital Ereignisse 41
3.1.3. Follow-up Ereignisse 41
3.2. Baselinedaten 42
3.2.1. Baselinedaten ACS/NonACS 42
3.3.2. Baselinedaten In Hospital-Ereignisse 45
3.3.3. Baselinedaten: Follow-up Ereignisse 47
3.3.4. Korrelationen im Gesamtkollektiv (ACS plus NonACS) zum Einschlußzeitpunkt 49
3.3.5. Korrelationen bei ACS bzw. NonACS-Patienten der Argininanalyte zu ausgewählten klinischen Parametern und Analyten bei Studieneinschluss 51
3.4. Vergleiche von L-Arginin, ADMA, SDMA, L-Arginin/ADMA-Ratio und ADMA/SDMA-Ratio zwischen den Patientengruppen im Verlauf der Akutphase 55
3.4.1. Vergleich ACS vs. NonACS im Verlauf der Akutphase 55

3.4.2. Vergleiche Patientenergebnisse mit und ohne In-Hospital Ereignis 57
3.4.3. Vergleiche Patientenergebnisse mit und ohne Follow-up Ereignis.....59
3.4.4. Vergleiche der Argininanalyt Patientenergebnisse mit den jeweiligen Referenzbereichen.....61
3.5. Argininanalyte L-Arginin, ADMA, SDMA: Konzentrationsverlauf ACS versus NonACS in der Akutphase 63
3.5.1. L-Arginin.....63
3.5.2. ADMA.....64
3.5.3. SDMA 66
3.5.4. L-Arginin/ADMA Ratio.....67
3.5.5. ADMA/SDMA Ratio 68
3.6. Untersuchung der ADMA-Konzentration auf tagesrhythmische Schwankungen in der Akutphase.....70
3.7. Diagnostische Spezifität und Sensitivität.....71
3.7.1. Diagnostische Spezifität und Sensitivität bei Patienten mit ACS/Non-ACS 71
3.7.2. Diagnostische Spezifität und Sensitivität bei Patienten mit und ohne In-Hospital Ereignis 73
3.7.3. Diagnostische Spezifität und Sensitivität bei Patienten mit und ohne Follow-up Ereignis 74
3.8. Ereignisfreies Überleben bei Patienten mit ACS/Non-ACS 75
4. Diskussion.....77
4.1. Argininderivate im Vergleich ACS versus Non-ACS.....77
4.2. Konzentrationsverläufe der Argininderivate in der Akutphase des klinischen Aufenthalts 80
4.3. Tagesrhythmik.....82
4.4. Risikostratifizierung.....82
4.5. Argininderivate und Ereignisse.....86
4.6. Allgemeine und spezielle Zusammenhänge.....90
4.6.1. ADMA/SDMA und Kreatinin.....90
4.6.2. SDMA/ADMA und Alter.....90
4.6.3. ADMA und Homocystein 91
4.6.4. ADMA und kardiale Dysfunktion.....92
4.6.5. ADMA und Fettstoffwechselparameter 92
4.6.6. ADMA und Blutdruck.....93
4.6.7. ADMA und Entzündungsparameter.....94
5. Zusammenfassung.....95
6. Abkürzungsverzeichnis.....98
7. Literaturverzeichnis.....100
8. Danksagung.....122
9. Lebenslauf.....123
10. Eidesstattliche Erklärung 124
11. Anhang.....125
11.1. Patientenerhebungsbogen (Ausschnitt)..... 125
11.2. Tabellen: Vergleiche Zeitfenster von Symtombeginn bis Studieneinschluß bei ACS/NonACS Pat. 133

1. Einleitung

1.1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Herz-Kreislauferkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes waren 2009-2011 zirka 350 000 Sterbefälle/Jahr entsprechend ca. 41 % der Gesamttodesfälle/Jahr auf Grund von Herz-Kreislauferkrankungen zu verzeichnen. Hierbei führen die chronisch ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz die Todesursachenstatistik an. Etwa 59 000 Menschen verstarben 2010-2011 an den Folgen eines Herzinfarktes, 130 000/Jahr an chronisch-ischämischer Herzkrankheit und 48 000/Jahr an einer Herzinsuffizienz (Todesursachenstatstik 2009-2011, Stastisches Bundesamt, Destatis).

In der Pathophysiologie der Herz- und Gefäßkrankheiten spielt die Regulation des Gefäßtonus und eine veränderte Gefäßstruktur eine bedeutende Rolle. Dies führte zu der Annahme, dass auch Störungen im NO-Stoffwechsel das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. NO wird durch das Enzym NO-Synthase (NOS) aus freiem L-Arginin gebildet.
Als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod ist in den letzten Jahren das asymetrische Dimethylarginin (ADMA), ein endogener NOS-Inhibitor, beschrieben und untersucht worden.
Die Rolle von L- Arginin und der methylierten Derivate ADMA und SDMA in der Pathogenese der Atherosklerose ist derzeit in zunehmendem Maße Gegenstand von klinischen Studien (Böger RH 2009b). Die vorliegende Untersuchung soll dazu einen Beitrag liefern. Entscheidend ist dabei die Relevanz dieser Marker im diagnostischen Prozess.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Verhalten der ADMA-, SDMA- und L-Arginin-Analyte hinsichtlich ihrer diagnostischen, differentialdiagnostischen und prognostischen Aussagekraft bei Patienten mit linksthorakalem Schmerzsyndrom zu analysieren.

Dabei waren folgende Fragen von besonderem Interesse:
1. Unterscheiden sich die L-Arginin-, ADMA- und SDMA-Werte der Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) von denen mit linksthorakalen Schmerzen nicht koronarer Genese (NonACS-Patienten)? Wesentlich ist dabei auch die diagnostische Aussagekraft für das akute

Koronarsyndrom und die Rolle in der Differentialdiagnostik des akuten linksthorakalen Schmerzsyndroms.
2. Ändern sich die L-Arginin, ADMA- und SDMA-Konzentrationen im kurzfristigen Verlauf bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom bzw. linksthorakalen Schmerzsyndrom nicht koronarer Genese? Liegt eine Tagesrhythmik vor?
3. Ist anhand der L-Arginin-, ADMA- und/oder SDMA-Konzentrationen eine Prognoseabschätzung bzw. eine Risikostratifizierung möglich?
4. Welche Einfluss- und Störgrössen wirken auf die Arginin-Analyte?

1.2. Stickstoffmonoxid

1.2.1. Physiologische Effekte von NO

Intaktes Gefäßendothel reguliert den Gefäßtonus und die Gefässpermeabilität über eine der Situation angepasste NO-Ausschüttung. Die NO-Freisetzung führt zur Vasodilatation (Ignarro et al. 1987). Letztere erfolgt hauptsächlich über den Shear stress. Er wird zum wesentlichen Auslöser der sogenannten „Flow mediated dilatation". NO übt vasoprotektive Effekte auf das Herzkreislaufsystem aus. So verhindert es z.B. entzündliche Prozesse an den Gefäßen. Entscheidend ist dabei die Hemmung der Entzündungszellen und die Downregulation von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen (Tsao et al. 1996, Tsao et al.1997). Dadurch wird die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten, Leukozyten, Monozyten u.a. minimiert (Stamler et al. 1989). NO verhindert auch die exzessive Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen (Garg et al. 1989, Bauer et al. 2001).
NO diffundiert durch die Basalmembran der Endothelzellen in die glatten Muskelzellen, wo aus GTP und NO mittels der löslichen Guanylatcyclase cyclisches GMP (cGMP) gebildet wird. Dabei werden cGMP abhängigen Proteinkinasen aktiviert (Liu et al. 2013). Letztere bedingen u.a. die glatte Muskelrelaxation, die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus sowie die Vasodilatation.
Desweiteren antagonisiert NO vasokonstriktorische Mediatoren wie z.B. Katecholamine, Endotheline und Angiotensin II. Es befördert dadurch die Vasodilatation. Diese Effekte werden durch die NO-bedingte Aktivierung der intrazelluären löslichen Guanylatcyclase (Krumenacker et al. 2004) mit Generierung von cyclischen GMP unterstützt. Der therapeutische Einsatz von Phosphodiesterase-Inhibitoren bei pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion usw. schützt cGMP vor dem Abbau.
NO fördert auch das Überleben und die Proliferation der Endothelzellen sowie deren Motilität. Ausserdem steigert es die Matrixinvasion und die Tubulogenese. Es ist antiapoptotisch und

antithrombotisch, schützt das LDL-Cholesterin vor der Oxidation und hemmt die mitochondrale Atmung infolge Kompetition mit O2 an der Zytochromoxidase.
Eine Erhöhung der NO-Produktion verbunden mit einem Absinken der ADMA-Spiegel ist bei erhöhter DDAH/NOS-Aktivität z.B. bei einer Aktivierung bzw. Überexpression sowie bei Überschuss der NOS-Substrate und Kofaktoren wie Arginin, Ca, Calmodulin, NADPH, O2, Tetrahydrobiopterin u.a. zu beobachten. Damit verbunden ist eine Reduktion des Gefässwiderstandes unter Aufrechterhaltung des Gefäßtonus, eine erhöhte Endothelzellregeneration nach Gefäßschäden, eine Beseitigung der endothelialen Dysfunktion (Speranza et al. 2011; Liu et al. 2013) sowie eine gesteigerte Angiogenese und Modulation der Genexpression der Angiogenese fördernden Faktoren.
Interessanterweise führt eine vermehrte NO-Bioverfügbarkeit bei erhöhter DDAH-1-Expression in menschlichen Tumoren zu NO-vermittelter Zunahme des Tumorwachstums und der Tumorangiogenese (Kostourou et al. 2002).
Oxidativer und nitrosativer Stress (Dysbalance zwischen der Erzeugung freier Radikale und deren Entfernung durch endogene Antioxidantien), Hypercholesterinämie, HDL-Cholesterinverminderung, Hyperhomocysteinämie, Hyperglykämie (Diabetes mellitus), eine gestörte Glukosetoleranz, Inflammation (CRP/IL6/TNF alpha Erhöhung) u.a. führen zu einer gestörten NO-Produktion, einem gestörten NO-Signal-Stoffwechselweg und einer reduzierten NO-Bioverfügbarkeit (Lorin et al. 2013). Als Marker des oxidativen Stresses gelten Lipidperoxide, oxidiertes Gluthation, F-2-Isoprostane, eine reduzierte Antioxidantkapazität, Vitamin E Spiegel u.a. Der relative NO-Mangel ist bedingt durch eine L-Argininsubstraterschöpfung, Mangel der Kofaktoren z.B.Tetrahydrobiopterin sowie durch eine ADMA-Akkumulation z.B. bei DDAH-Hemmung auf Grund verminderter Aktivierung wie auch Expression. Erhöhte Spiegel von L-NMMA bzw. ADMA hemmen die NOS, die ebenfalls zu einer Reduktion der NO-Produktion führt. Die verminderte NO-Bioverfügbarkeit bedingt eine reduzierte Guanylatcyclaseaktivierung mit verminderter GMP-Bereitstellung und somit eine eingeschränkte Relaxation.

Zusammenfassend fungiert NO als wesentlicher Regulator des Gefäßtonus, von Blutfluss, Angiogenese, Endothelzellproliferation und Gefäßreparatur.

1.2.2. NO-Synthese

NO wird durch das Enzym NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin gebildet. Als Kofaktoren für diese Reaktion werden u.a. Calcium, Calmodulin, NADPH, Sauerstoff und Tetrahydrobiopterin benötigt.
NOS liegt in Säugetierzellen in 3 Isoformen vor:
-Typ 1: neuronale NOS (nNOS)

-Typ 2: induzierbare NOS (iNOS)
-Typ 3: endotheliale NOS (e-NOS).
Oxidativer und nitrosativer Stress, Inflammation u.a. führt zur ADMA-Erhöhung verbunden mit einer kompetitiven Hemmung aller Isoformen der NOS (nNOS>e-NOS>iNOS). Als Inhibitoren fungiert in vitro wie in vivo neben ADMA auch NMMA nicht aber SDMA (Vallance et al. 1992; Cooke 2000) In vitro hemmt ADMA dosisabhängig die NOS Aktivität. ADMA hemmt die NOS 10fach stärker als NMMA. Das Verhältnis von L-Arginin zu ADMA bestimmt den Grad der Aktivierung bzw. Hemmung der NOS. Bei Argininmangel und ADMA bzw. L-NMMA-Überschuss liegt eine Hemmung der NOS vor. Sie führt zu einer NOS-Entkopplung mit Bildung von Superoxidradikalen durch Aktivierung der NADP-Oxidase (L-Arginine-paradox, Bode-Böger et al. 2007). Dieser Effekt kann durch Zugabe von L-Arginin verhindert werden. Neben der kompetitiven Hemmung der eNOS kommt auch ein Defekt der Genexpression bzw. ein genetischer Polymorphismus in Frage. Die einzelnen Isoformen der NOS werden in den Geweben unterschiedlich ausgeprägt exprimiert: eNOS vor allem in DDAH-2-, nNOS in DDAH-1- und iNOS in DDAH-2-exprimierenden Organen (Leiper et al. 1999).

1.3. L-Arginin, ADMA und SDMA

1.3.1. Effekte von ADMA, L-NMMA, SDMA und L-Arginin

Vallance et al (1992) zeigten, dass ADMA nicht aber SDMA zu einer dosisabhängigen Kontraktion von Rattenaortenringen ex vivo führte. ADMA-Infusion in Meerschweinchen verursachte eine dosisabhängige Erhöhung des Blutdruckes.
Die Erhöhung der Plasma-ADMA-Konzentration durch verminderte DDAH-1-Aktivität führte bei Mäusen zu endothelialer Dysfunktion, Erhöhung des systemischen und pulmonalen Blutdruckes sowie zu erhöhtem Gefäßwiderstand (Leiper et al. 2007). Kurzzeitige ADMA-Infusionen beim Menschen mit vergleichbaren ADMA-Konzentrationen, die auch bei kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet werden, verminderten einerseits die Herzfrequenz und die Ejektionsfraktion, bedingten andererseits aber auch eine Zunahme des systemischen Gefäßwiderstandes und des Blutdruckes (Achan et al. 2003). eNOS-Knockout-Mäuse haben einen signifikant höheren systolischen Blutdruck als der Wildtyp. Langzeitinfusionen von ADMA erhöhten den systolischen Blutdruck bei Wildtyp und eNOS-Knockout-Mäusen (Suda et al. 2004). Erhöhte ADMA Konzentrationen führen zusätzlich zu eNOS „uncoupling“, was die Produktion von Superoxiden an Stelle von NO begünstigt (Channon et al. 2002).

ADMA ist außerdem ein Regulator der Zellmotilität und Angiogenese (Wojciak-Stothard et al. 2007). Es kann auch unabhängig von eNOS durch Hochregulation von lokalem ACE arteriosklerotische Läsionen verursachen (Suda et al. 2004). Die Hochregulation von ACE bedingt einen vermehrtem Anfall von Angiotensin. Dieses aktiviert die NADPH-oxidase und führt somit zu ROS-Bildung (Veresh et al. 2012).
ADMA vermindert die VEGF induzierte Angiogenese in dem es das Rac-1 reduziert und die VEGF-vermittelte VASP-Phosphorylierung hemmt (Vasp aktiviert Actin und steigert die Angiogenese) (Fiedler et al. 2009).

Erhöhte ADMA-Werte wurden bei folgenden Erkrankungen, Krankheitszuständen und Einflussfaktoren beobachtet:
-zunehmendem Alter (Fabian et al. 2012)
-Zugehörigkeit zu verschiedenen ethnischen Gruppen (Sydow et al. 2010)
-gestörter Glukosetoleranz, Hyperglykämie, Insulinresistenz (Stühlinger et al. 2002), Diabetes mellitus Typ 2 (Abbasi et al. 2001), diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie (Isiklar et al. 2012),
-schweren kardiovaskulären Ereignissen (AMI,Schlaganfall, stabile/instabile Angina pectoris, PCI mit inkompletter STR (Yilmaz et al. 2011),Tachyarrythmie, akuter und chronischer Herzinsuffizienz (Hsu et al. 2012),
-Hypercholesterinämie (Bode-Böger et al. 1996, Böger et al. 1998)
-Hypertriglyceridämie (Lundman et al. 2001),
-HDL-Cholesterinverminderung (Lorin et al. 2013)
-essentieller arterieller Hypertonie (Sudacki et al. 1999)
-Hyperhomocysteinämie (Stühlinger et al. 2001, Isiklar et al. 2012)
-Medikamenteneinnahme: PPI-Einnahme (Ghebremariam et al. 2013)
-Niereninsuffizienz (Kielstein et al. 2002)
-Prädiktor für Nieren-Transplantatverlust (Abedini et al. 2010)
-Präeklampsie (Petterson et a. 1998),
-pulmonaler Hypertonie (Gorenflo et al. 2001, Kielstein et al. 2005),
-kardiogenem Schock (Hermansen et al. 2011)
-septischem Schock (Zoccali et al. 2007)
-akuten Entzündungen,als Risikomarker für Intensivpatienten (Nijvelt et al. 2003a)
-Alzheimer Demenz (Arit et al. 2008).

SDMA ensteht aus L-NMMA über die PRMT-2. SDMA wird zu 100 % über die Niere ausgeschieden. Seine Konzentration korreliert direkt mit der Nierenfunktion (Kreatinin). SDMA ist demnach ein Risikomarker für das Nierenversagen (Davids et al. 2013). Es stimuliert

die Bildung von reaktiven Sauerstoff-Spezies z.B. in Monozyten. Über erhöhte SDMA Konzentrationen ist ausserdem bei AMI,stabiler und instabiler Angina pectoris, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Entzündung, Hypercholesterinämie u.a. berichtet worden.

SDMA inhibiert den y+-Transporter, der für die intrazelluläre Aufnahme von L-Arginin (Closs et al. 1997) und die tubuläre L-Arginin Absorption (Tojo et al. 1997) verantwortlich ist. In vitro konnten physiologische SDMA-Konzentrationen die NO-Produktion in Endothelzellen inhibieren (Bode-Böger et al. 2006).

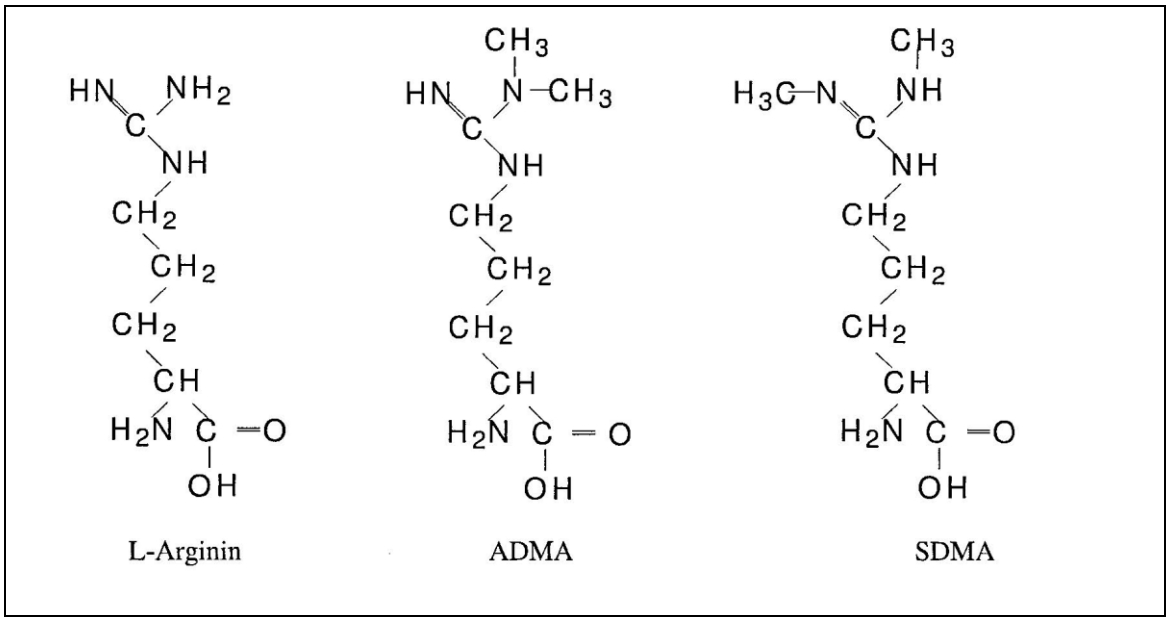


Abbildung 1: Strukturformeln L-Arginin, ADMA, SDMA

1.3.2. Normal-, Referenzbereiche und diagnosespezifische Bereiche

1.3.2.1. ADMA

Beim Vergleich der ADMA-Ergebnisse gesund erscheinender Personen fallen erhebliche Unterschiede der publizierten Daten auf (siehe Tabelle 1). Ursache sind unterschiedliche Bestimmungsverfahren und damit einhergehende methodische Besonderheiten. Differenzen ergeben sich auch aus den Matrixeffekten des jeweiligen Verfahrens. Unabhängig davon sind die hinsichtlich Anzahl und Zusammensetzung sich unterscheidenden Probanden-/Patientenkollektive von Bedeutung. Die physiologische Plasma-ADMA-Konzentration scheint zwischen 0,36-0,60µmol/l bei Messung mit der Massenspektrometrie/HPLC bzw. bei 0,59-0,82µmol/l bei ELISA-Bestimmungen zu liegen (Horowitz et al. 2006; Franceschelli et al. 2013; Sydow et al. 2010, Schulze et al. 2005). Die ELISA-Verfahren liefern also höhere Werte (>/= 10%). Kreuzreaktivitäten mit L-Arginin, L-NMMA und SDMA sind bei letzteren

Methoden zu vernachlässigen. Ungeachtet dessen liegen die ELISA/Massenspektrometrie-Korrelationskoeffizienten bei r=0.98. Die Interassay-Variationskoeffizienten der ELISA-Verfahren bewegen sich zwischen 5 bis 10% (Bergheanu et al.2011, Schulze et al. 2004).

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die ADMA-Konzentration bei gesund erscheinenden Männern und Frauen vor der Menopause gleicher Maßen an. Pro Jahr wird eine Alterszunahme des ADMA von 0.0017µMol/l angenommen. Bei postmenopausalen Frauen ist die Zunahme ausgeprägter (Schulze et al. 2005). Östrogene stimulieren bekanntermassen die DDAH-Aktivität. Östrogengaben in der Menopause senken bei Frauen infolge einer DDAH-Aktivierung die ADMA-Spiegel. Hsu et al. 2012 berichten ebenfalls über einen signifikanten korrelativen Zusammenhang von Alter und ADMA .
In der Literatur wird eine Altersabhängigkeit jedoch nicht einheitlich beschrieben (Holden et al. 2003).
Anstiege der ADMA-Konzentration werden bei einer Vielzahl von Zuständen und Erkrankungen beobachtet, so zum Beispiel bei Hypercholesterinämie (Böger et al., 1998), Hypertonie (Surdacki 1999), Diabetes mellitus Typ II (Abbasi 2001) und gestörter Glucosetoleranz u.a. (Stühlinger et al.2002). Eine gestörte Nierenfunktion (Abnahme der GFR) führt ebenfalls zu ADMA-Akkumulation (Vallance at al. 1992). Die Plasma-ADMA-Konzentration korreliert dabei in einigen Untersuchungen signifikant mit dem Serumkreatininspiegel. Bei der Beurteilung von ADMA-Befunden bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion sollte man deshalb eine entsprechende Korrektur vornehmen (Hsu et al. 2012). Offensichtlich bedingen aber ausgeprägte pathophysiologische Veränderungen nur geringe Konzentrationsänderungen im Plasma.Möglicherweise spielt der jeweilige Durchsatz eine grössere Rolle. Die Konzentrationen in Zellen und Geweben Gesunder sind 10-20mal höher (15µMol/l) als im Plasma. Das gilt auch für die ADMA-Werte bei kardiovaskulären Erkrankungen. Bei kritisch Kranken korrelierten die ADMA-Spiegel zwischen verschiedenen Geweben nicht jedoch zu den ADMA-Befunden im Plasma (Davids et al. 2013). Interessanterweise ist bei Patienten mit chronischen Herz-und Nierenversagen eine Upregulation des CAT zu beobachten. Letzteres führt zu einer Annäherung der extra-an die intrazellulären ADMA-Konzentrationen. Hierzu sind jedoch weitere Untersuchungen im Gange.Wahrscheinlich sind die intrazellulären Arginin-Analyte die diagnostisch effizienteren Parameter, was aber noch definitiv zu beweisen ist.Während die ADMA-Konzentration bei Gesunden im Plasma unter 1µMol/l liegt,beträgt die Konzentration in roten Blutzellen 40.6+/-7.2 µMol/l (Veresh et al. 2012). Die Plasmawerte der Gesunden wie auch der Kranken sind das Nettoresultat von Freisetzung ins Plasma und Aufnahme aus dem Plasma durch zirkulierende Zellen, Skelettmuskel, Niere, Leber, Herz und Lunge. Die Erythrozyten spielen eine wichtige Rolle bei der ADMA-Speicherung (Davids et al. 2012). Es besteht ein bidirektionaler Transport

durch die Erythrozytenmembran, der zu einem extra-intrazellulären Gleichgewicht führt. Bei einer Erythrozyten-Lyse aber auch bei Proteolysen kommt es zur Freisetzung von ADMA (Franceschelli et al. 2013). Rote Blutzellen unterscheiden sich von den kernhaltigen Zellen durch ihre fehlende Proteinsynthese. Untersuchungen an kernhaltigen mononukleären Zellen Gesunder erbrachte 8mal höhere Werte als im Plasma. Vorgenanntes Verhalten ist demnach bei der Beurteilung von ADMA-Befunden prinzipiell zu beachten.

Tabelle 1: ADMA (µmol/l): Referenzbreiche, Normalbereiche, Diagnosespezifische Bereiche (n: Anzahl, w: weiblich, m: männlich, x: Mittelwert +/-Standardabweichung, y:Jahre, Fa: Firma, ID: Immundiagnostik, CE: CE-Kennzeichnung auf dem Produkt)

Methode/ Verfahren	**Referenz-/ Normalbereich/ Diagnosespez. Bereich (x+/-SD)**	**Fallzahl m/w (Alter)**	**Bemerkungen**	**Literatur**
LC-Tandem MS	0,36 +/-0,07	n=47 (20-56y)	Hemmer der NO-Synthase/endotheliale Dysfunktion	Martens-Lobenhoffer et al. 2004
ELISA, CE Fa DLD, HH	0,69 +/-0,20	n=500 m/w: 314/186 (19-75y)	-Blutspender -Ausschluß: Raucher, Hypertonie, Nierenerkrankungen, Fettstoffwechselstörung	Schulze et al. 2005
GC-Tandem MS (Methylester)	0,60 +/-0,08	n=10 (29,7 +/-5,8y)		Albsmeier et al. 2004
GC-Tandem MS (Methylester)	0,39 +/-0,06	n=12	ADMA unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor	Tsikas et al. 2003
HPLC-OPA Vorsäulen-derivatisierung	1,57 +/-0,85	n=48 (55 +/-7y)		Bae et al. 2005
ELISA, CE Fa DLD, HH	0,40-0,75		Gesunde,Detektionslimit 0.05µMol/l	ADMA-ELISA Arbeitsanweisung Fa DLD Stand 07/09
ELISA, CE Fa DLD, HH	0,72+/-0,16 0,65+/-0,13	n=10, Serum n=10, Plasma	-Abgleich mit LC-Tandem MS r=0,984 -Abgleich mit GC-MS r=0,991	Schulze et al. 2004
ELISA, CE Fa DLD, HH	0,63+/-0,11	n=980 m/w 617/363 (60-72y)	-Gesunde, versch. Rassen, überwiegend Weiße, USA -Abgleich mit LC-Tandem MS r=0,98; höhere Konz. - bei Weißen, Korrelation mit CystatinC	Sydow et al. 2010
ELISA (ID) CE	0,45+/-0,19	n=70	Gesunde	ADMA-ELISA Arbeitsanleitung Stand 12/09
LC-Tandem MS	0,31-0,73 (95%) m: 0,31-0,75 w: 0,31-0,72	n=1126 (56 +/-18y) 60% w	-Gesunde Nichtraucher -Framingham Offspring Study Probanden ohne Risikofaktoren -Abnahme morgens nüchtern	Schwedhelm et al. 2009
HPLC-OPA Vorsäulen-derivatisierung	1,30 +/-0,07	n=24 (25 +/-1y)		Kielstein et al. 2003
HPLC-OPA Vorsäulen-derivatisierung	0,43+/-0,06	n=53		Teerlink et al. 2002

Methode/ Verfahren	**Referenz-/ Normalbereich/ Diagnosespez. Bereich (x+/-SD)**	**Fallzahl m/w (Alter)**	**Bemerkungen**	**Literatur**
HPLC-OPA Vorsäulen-derivatisierung	0,43+/-0,12	n=47 (35+/-4y)		Paiva et al. 2002
HPLC-OPA Vorsäulen-derivatisierung	1,39+/-0,20	n=10		Böger et al. 2001
HPLC-OPA Vorsäulen-derivatisierung	0,58+/-0,02	n=10 (40+/-2y)		Pettersson et al. 1997
LC-Tandem MS	0,12+/-0,04	n=20		Vishwanathan et al. 2000
LC-Tandem MS	m: 0,54+/-0,12 w: 0,53+/-0,13	n=1919 m/w:797/1122 (58+/-19y)	-Framingham Offspring Study Probanden -14% Raucher, 7% (m) bzw. 5% (w) Diabetiker	Lieb et al. 2009
ELISA, CE Fa DLD, HH	x: 0,68 Median: 0,63	n=1874 CAD (61 +/-10y) 79% m	-Kein Geschlechtsunterschied, -höhere Werte bei Rauchern und Diabetes -Abgleich mit LC-MS r=0,93	Schnabel et al. 2005
ELISA, CE Fa ID	m: 0,91+/-0,21 w: 0,91+/-0,23	n=207 (8+/-0,1y) n=198 (8+/-0,1y)	Kinder	Ayer et al. 2009
ELISA, CE Fa ID	0,47+/-0,20 0,50+/-0,18	n=14 Gesunde m/w:7/7 (27,3+/-11y) n=14 Dia. mell. Typ I m/w:6/8 (36,6+/-23,6y)		Wilhelm et al. 2007
LC-Tandem MS	0,53+/-0,12	n=1141	Framingham Offspring-Study	Lüneburg et al. 2011
LC-MS	0,66+/-0,12 0,62+/-0,12	n=97 CAD (61+/-10y) n=50 Gesunde (55+/-14y)		Bode-Böger et al. 2006
ELISA	0,52 0,50	n=231 (m:126), 74 (69-82y) n=163 (m:84), 64 (57-73y)	Tod >30d nach Apoplex Überlebende nach Apoplex	Schulze et al. 2010
LC-Tandem MS	x: 0,98 Median: 0,95	n=572	Bruneck-Study (Nord-Italien)	Kiechl et al. 2009
ELISA, CE Fa DLD, HH	0,79+/- 0,08 1,06+/-0,09	n=65 Pat. mit Koronarstent ohne Restenose n=27 Pat. mit Koronarstent und Restenose	ADMA als Prediktor für Restenose	Ari et al. 2010

Methode/ Verfahren	Referenz-/ Normalbereich/ Diagnosespez. Bereich (x+/-SD)	Fallzahl m/w (Alter)	Bemerkungen	Literatur
HPLC	0,46+/-0,08 0,43+/-0,06	n=50 Apoplex (60+/-6,5y) n=116 Gesunde (58,7+/-7,7y)	Anstieg mit Alter, Hypertonie,Dyslipidämie, Cholesterol,Zahl der kardiovasculären Risikofaktoren >2	Nishiyama et al. 2010
ELISA, CE Fa ID	0,75+/-0,40 0,50+/-0,30 0,50+/-0,25	n=41 Pat. mit erektiler Dysfunktion n=29 Pat. mit chron. ischämischer Herzerkrankung n=22 Gesunde	Ausschluß Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, ACS	Aktoz et al. 2010
HPLC	0,82+/-0,15 0,81+/-0,14	n=1577 KHK (63,7+/-9,9y) n=453 Gesunde (59,2+/-11,5y)	ADMA korreliert mit Homocysteinämie,Vitamin B6, Neopterin, Alter	Murr et al. 2009
HPLC	m: 0,53 w:0,54	n=112 HIV m/w:71/41	62 Patienten im Stadium AIDS	Kurz et al. 2009
LC-Tandem MS	m:0,54+/-0,13 w:0,55+/-0,13	n=2958 m/w:1336/1622 (58,5+/-10y)	-Framingham Cohorte 1995-98 -12% Raucher -Ausschluß: CIK,Apoplex -Korrelation ADMA und Intima-Media-Dicke	Maas et al. 2009
HPLC	1,07 (Median)	288 m/w:163/125	-71 Raucher -233 Pat. unter Erythopoetin -15% Diabetiker	Aucella et al. 2009
ELISA CE Fa DLD, HH	0,48+/-0,12	n=80 CAD (55+/-11y)	Ausschluß: Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, renale Insuffizienz, Infektionen	Surdacki et al. 2010
HPLC	0,42+/-0,26 0,51+/-0,36 0,36+/-0,24	n=25 stabile Angina pectoris (62,6+/-11y) n=54 ACS (67,8+/-9,8y) n=64 Gesunde (59,8+/-10,4y)		Cao et al. 2010

1.3.2.2. L-Arginin, SDMA, L-Arginin/ADMA Ratio, ADMA/SDMA Ratio

Die Tabellen 2 bis 4 geben eine Übersicht über die in der Literatur angegebenen Referenz- und diagnosespezifischen Bereiche für L-Arginin, SDMA, L-Arginin/ADMA Ratio und ADMA/SDMA Ratio. In einer großen Meta-Analyse von insgesamt 18 Studien konnte nur in 2 Untersuchungen eine signifikante Korrelation zwischen der Erhöhung der SDMA-Werte und zunehmendem Lebensalter gezeigt werden. In allen Studien bestand eine Abhängigkeit zwischen SDMA und Nierenfunktion (Kielstein et al. 2006). SDMA wird bekanntermassen über die Niere ausgeschieden.

Tabelle 2: SDMA (µmol/l): Referenzbreiche/Normalbereiche/Diagnosespezifische Bereiche (n: Anzahl, w: weiblich, m: männlich, x: Mittelwert +/-Standardabweichung, y: Jahre, Fa: Firma, ID: Immundiagnostik)

Verfahren/ Methode	Referenz-/ Normalbereiche	Probanden/ Patienten	Bermerkungen	Literatur
ELISA (DLD) CE	0,30-0,70		Hemmer der zellulären Aufnahme von L-Arginin	SDMA-Arbeitsanleitung DLD-Diagnostika Stand 09/09
ELISA,CE Fa ID, HH	0,33-0,61	n=40	Gesunde, Ausscheidung über Niere	SDMA-Arbeitsanweisung-Immundiagnostik Stand 12/09
ELISA	0,56 (Median) Tote 0,43 (Median) Überlebende	n=394 m/w:210/184 Pat. mit Apoplex n=231(m:126) 74 (69-82)y n=163 (m:84) 64 (57-73)y	Überleben >30d nach Apoplex	Schulze et. al. 2010
LC-MS	0,62+/-0,28 0,74+/-0,54	n=50 Gesunde, (55+/-14y) n=97 CAD (61+/-10y)	GFR-Marker	Bode-Böger et al. 2006
HPLC	Median: 2,42	n=238 Dialysepatienten m/w:163/125 (58+/-16y)		Aucella et al. 2009
HPLC	m: 0,52 (Median) w: 0,52 (Median)	n=112 m/w:71/41 HIV-Patienten	-62 Patienten im Stadium AIDS -SDMA, ADMA korreliert mit Immunaktivierung (Neopterin)	Kurz et al. 2009
LC-Tandem MS	0,225-0,533 (95%)	n=840	Framingham Offspring Cohort	Schwedhelm et al. 2011
LC-Tandem MS	0,63 (Median)	n=572	-Brunneck-Study 2000 (Nord-Italien) -Einschluß aller Bürger Brunnecks	Kiechl et al. 2009
ELISA CE Fa DLD, HH	0,67+/-0,13	n=80 CAD (55+/-11y)	Ausschluß Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Infektionen,renale Insuffizienz	Surdacki et al. 2010

Tabelle 3: L-Arginin (µmol/l): Referenzbreiche/Normalbereiche/Diagnosespezifische Bereiche (n: Anzahl, w: weiblich, m: männlich, x: Mittelwert +/-Standardabweichung, y:Jahre, Fa: Firma, ID: Immundiagnostik)

Methode/ Verfahren	Referenz-/ Normalbereich	Probanden/ Patienten	Bemerkungen	Literatur
LC-Tandem MS	m: 79+/-44 w: 77+/-40	n=797 n=1122	Framingham offspring-study 6.Studienzyklus 1995-1998	Lieb et al. 2009
Automatic Ion-exchange chromatography on Beckmann120C	81+/-7,3 (jüngere Männer) 113+/-19,8 (ältere Männer) 72+/-6,7 (jüngere Frauen) 88+/-7,8 (ältere Frauen)		-Diätabhängig, hoher Gehalt an L-Arginin in Nüssen/Fisch -Intrazellulär höhere Werte als extrazellulär	Möller et al. 1979, Möller et al. 1983
LC-Tandem MS	77,4+/-36,4 41-113,7 m:40,8-112,8 w: 42-113,4	n=1165	Framingham offspring study	Lüneburg et al. 2011
ELISA CE Fa ID, HH	84,3+/-50,6	n=40 Gesunde	R=0,982 zu HPLC-MS (n=14)	Arbeitsanleitung ID 2010
HPLC	m:64,4 w:65,1	n=112 m/w:71/41	62 im Stadium AIDS	Kurz et al. 2009

Tabelle 4: L-Arginin/ADMA-Ratio: Referenzbreiche/Normalbereiche/Diagnosespezifische Bereiche (n: Anzahl, w: weiblich, m: männlich, x: Mittelwert +/-Standardabweichung, y:Jahre, Fa: Firma, ID: Immundiagnostik)

Methode/ Verfahren	Referenz-/ Normalbereich	Probanden/ Patienten	Bemerkungen	Literatur
LC-Tandem MS	m: 153+/-92 w: 150+/-92	m: n=797 w: n=1122	Framingham offspring sudy 6. Zyklus 1995-1998	Lieb et al 2009
LC-Tandem MS	149,7+/-75,4 74,3-225,1 m: 75,6-223,6 w: 72-228,2	N=1165	Framingham offspring study	Lüneburg et al. 2011
LC-MS	165+/-92 162+/-88	n=97 (61+/-10y) CAD n=50 (55+/+14y) Gesunde	Indikator NO-Produktion	Bode-Böger et al. 2006

Tabelle 5: ADMA/SDMA-Ratio-Referenzbreiche/Normalbereiche/Diagnosespezifische Bereiche (n: Anzahl, w: weiblich, m: männlich, x: Mittelwert +/-Standardabweichung, y:Jahre, Fa: Firma, ID: Immundiagnostik)

Methode/ Verfahren	Referenz-/ Normalbereich	Probanden/ Patienten	Bemerkungen	Literatur
LC-MS	1,04+/-0,48 0,96+/-0,54	n=97 (61+/-10y) CAD n=50 (55+/-14y) Gesunde	Indikator der DDAH-Aktivität	Bode-Böger et al. 2006

1.3.3. Die Methylargininquelle

Methylarginine entstehen durch Methylierung zellulärer proteingebundener Argininreste (hauptsächlich des Kerns z.B. in Histonen und Nuklearproteinen). Die Enzyme, die diese Reaktion katalysieren, gehören zur Gruppe der Proteinargininmethyltransferasen (PRMT). Bei Säugetieren konnten zwei Subtypen/Isoformen dieses Enzymes (PRMT Typ I und II) identifiziert werden. Die Enzyme unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der von ihnen bevorzugten Substratproteine (Gary 1998). Beide benötigen S-adenosyl-Methionin (SAM), welches aus Methionin und ATP synthetisiert wird, als Methylquelle. Dabei entsteht als Nebenprodukt S-adenosyl-Homocystein (SAH), aus dem Homocystein freigesetzt wird. PRMT Typ I produziert L-NMMA und ADMA, wohingegen PRMT Typ II L-NMMA und SDMA erzeugt (Gosh et al. 1988, Rajpurohit 1992). Die Geschwindigkeit der Proteinmethylierung und damit die der ADMA-Synthese ist abhängig von der intrazellulären S-Adenosylmethionin- sowie der S-Adenosylhomocysteinkonzentration. S-Adenosylhomocystein ist ein potenter Inhibitor von Proteinmethylationen. S-Adenosylhomocystein wird in Homocystein und Adenosin metabolisiert. Homocystein hemmt die Aktivität/Expression der DDAH gefolgt von einer ADMA-Erhöhung. Grosse Mengen proteingebundenen ADMA befinden sich auch in der Lunge, wo auch die PRMT bemerkenswert exprimiert sind.
Durch Proteolyse werden die methylierten Arginine in das Zytoplasma freigesetzt und mittels CAT aus der Zelle ins Plasma geschleust.
Oxidativer und nitrosativer Stress, Niereninsuffizienz u.a. führt über eine PRMT-Upregulation zu erhöhten ADMA-Werten.

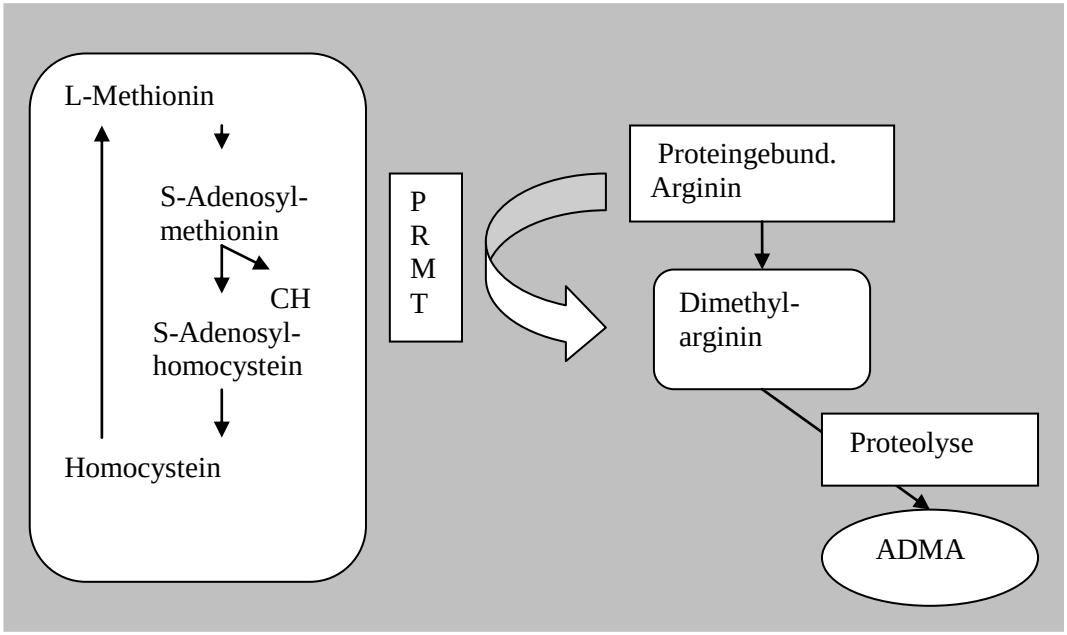


Abbildung 2: ADMA-Synthese

Der tägliche Proteinumsatz beträgt durchschnittlich 300g/d. Dabei enthält 1g Protein 1-2 µmol ADMA. Somit werden zirka 300µmol ADMA in 24 h produziert (Achan et al. 2003). ADMA, SDMA und L-Arginin werden durch in der Zellmembran lokalisierte Transportsysteme (y+ aus der CAT Familie) in die Zellen hinein bzw. hinaus transportiert (Closs et al. 1997).

1.3.4. Transmembranaler Transport von L-Arginin und der Methylarginine durch CAT

L-Arginin und auch die Methylarginine werden zwischen dem Zytosol der Zellen und der extrazellulären Flüssigkeit transmembranal durch ein aktives und spezifisches Transportsystem y+ für kationische Aminosäuren (CAT) transportiert. CATs sind weit verbreitet auf Zellmembranen. CAT 1 transportiert Methylarginin und L-Arginin durch die Zellmembranen in die Blutgefässe und das distale Nephron der Niere. CAT2A transportiert kationische Aminosäuren durch die Membranen der Leberzellen. Der Transport findet im Austausch von L-Arginin mit kationischen Aminosäuren statt. Sie fungierern einerseits als high affinity, low capacity Transporter (CAT1) und andererseits als low affinity, high capacity Transporter (CAT 2A) (Closs et al. 2006).

1.3.5. ADMA-Abbau

Zirka 80-90% (250µmol) des täglich produzierten ADMAs wird durch die Dimethylarginindimethylaminohydrolase (DDAH) zu Dimethylamin und Citrullin abgebaut (Achan et al. 2003). L-NMMA hingegen wird zu Monomethylamin und Citrullin hydrolysiert. SDMA kann durch die DDAH nicht umgesetzt werden. SDMA, Dimethylamin und 10-20% des täglich anfallenden ADMAs werden renal eliminiert (Nijveldt 2002; Wolf et al. 2012).
Die DDAH Aktivität ist damit ein wichtiger Regulator des ADMA-Plasmaspiegels. Ein kompletter DDAH-Ausfall führt zu einem täglichen ADMA-Anstieg von ca. 5µMol/l (Visser et al. 2010).
Die DDAH Aktivität spielt somit eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der NO-Bioverfügbarkeit. Die Steigerung der DDAH-Aktivität ist möglicherweise ein therapeutisches Prinzip für die Erhöhung der NO-Bioverfügbarkeit (Liu et al. 2013).
Die DDAH liegt beim Menschen in 2 Isoformen, DDAH-1 und DDAH-2, vor (Leiper et al. 1999). Die Enzyme werden durch differente Genorte kodiert: DDAH-1 auf Chromosom 1 und DDAH-2 auf Chromosom 6. Interessantweise gelang der Nachweis der Kolokalisation von DDAH und NOS.
DDAH-1 wird typischerweise in nNOS exprimierenden Organen wie zum Beispiel Niere (proximaler Tubulus), Leber, Pancreas, Gehirn (Vorderhirn), Aorta, peritonealen Neutrophilen

und Makrophagen gefunden (Leiper et al. 1999; Speranza et al. 2011). DDAH-2 dagegen dominiert im Gefäßsystem, Herz, Niere (Glomerulus, Macula densa, Nierengefässe), Plazenta und Endothelzellen (Zellmembran, intrazelluläre Vesikel), welche eNOS enthalten (Leiper et al. 1999). Eine Expression von DDAH-2 fand sich desweiteren in Milz, Thymus, peripheren Leukozyten, Lymphknoten und Knochenmark, also jenen Geweben in denen iNOS hoch exprimiert wird (Tran et al. 2000). Die DDAH-1 (nicht jedoch DDAH-2) scheint das kritische Enzym für den Abbau von ADMA und L-NMMA zu sein (Hu et al. 2011). Auf Grund dieser Ergebnisse wird angenommen, dass DDAH nicht nur eine zentrale Rolle bei der Regulation der zellulären ADMA-Konzentration spielt, sondern auch die lokale NO-Konzentration reguliert. Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Daten gestützt. Sarakuda et al. zeigten 2008 an kultivierten Endothelzellen der Ratte, dass NO durch Stimulation der löslichen Guanylatzyklase die Konzentration an cGMP erhöht. Über diesen Weg wird das DDAH-2-Gen in Endothelzellen und daraus resultiert schließlich die Reduktion der ADMA-Konzentration.

Die DDAH-Expression bzw. DDAH-Aktivität wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Die DDAH1-Expression wird z.B. durch oxidiertes LDL und TNFalpha (Infektion, septischer Schock) sowie durch AT1-Rezeptor-Aktivierung (durch Angiotensinogen II) inhibiert (Palm et al 2007) und durch IL-1beta (Ueda et al. 2003) befördert.

Die DDAH2-Expression kann durch Lipopolysaccharide, coupling factor 6 und hohe Glucosespiegel runterreguliert und durch AT1-Rezeptor-Aktivierung, ATRA, Estradiol, Pioglitazon hochreguliert werden (Palm et al. 2007).

Bei beiden Enzymen kann es auf Grund von SNIPs (single nucleotide insertion polymorphismus) zu einer verminderten oder aber auch erhöhten DDAH Proteinexpression kommen (Palm et al. 2007). Im Falle einer erniedrigten Aktivität bei genetischen Polymorphismen erhöht sich das Risiko für das Auftreten von thrombotischem Schlaganfall und koronarer Herzkrankheit (Ding et al. 2010, Valkonen et al. 2005).

Die DDAH-Enzymaktivität hingegen wird durch folgende Faktoren erniedrigt: NO, L-Arginin und ROS (reactive oxygen species). Niedrige Spiegel von ROS gehen mit einer erhöhten DDAH-Enzymaktivität einher (Palm et al. 2007). Das wird verständlich, da DDAH ein gegenüber oxidativem Streß sehr empfindliches Enzym ist. Durch Oxidation einer für die katalytische Aktivität bedeutsamen Sulfhydrylgruppe wird das Enzym inaktiviert (Stühlinger et al. 2001). Hyperglykämie und Diabetes mellitus (Lin et al. 2002) und Hyperhomocysteinämie (Stühlinger et al. 2001) beinflussen die DDAH-Enzymaktivität ebenfalls negativ.

Die endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) stehen im Mittelpunkt der Angiogenese und der Gefäßfunktion. Sie sind entscheidend für das Zellüberleben, die Zellproliferation, die Zellmigration im Rahmen der Angiogenese. Eine erhöhte DDAH2 Expression führt über eine Protein-Protein-Interaktion mit Proteinkinase A zur VEGF-Gen-Transkription und Expression

und somit zu Gefäßregeneration und Gefäßreparatur (Palm et al. 2007). Auch ein DDAH1-Defizit geht mit einer erniedrigten VEGF Expression einher (Zhang et al. 2013).
Zusammenfassend kann aus neueren Untersuchungen (Zhang et al. 2013) gefolgert werden, dass die DDAH-Expression/DDAH-Aktivität für die Endothelzellproliferation und Angiogenese eine wichtige Rolle spielen, so geht z.B. eine verminderte DDAH-Aktivität mit einer verminderten endothelialen Proliferation, Angiogenese und Gefäßreparatur (Abnahme VEGF, Stillstand Zellzyklus auf Ebene G1/G2M, Cyclin D1/E Verminderung) einher.
In Niere und Leber ist für ADMA kürzlich ein weiterer Abbauweg entdeckt worden. ADMA wird mittels Transaminierung durch die Alanin-glyoxalat -aminotransferase 2 (AGXT2) zu alpha-Keto-d-(N(G)-dimethylguanidino valeriansäure (DMGV) umgewandelt (Rodionov et al. 2010).

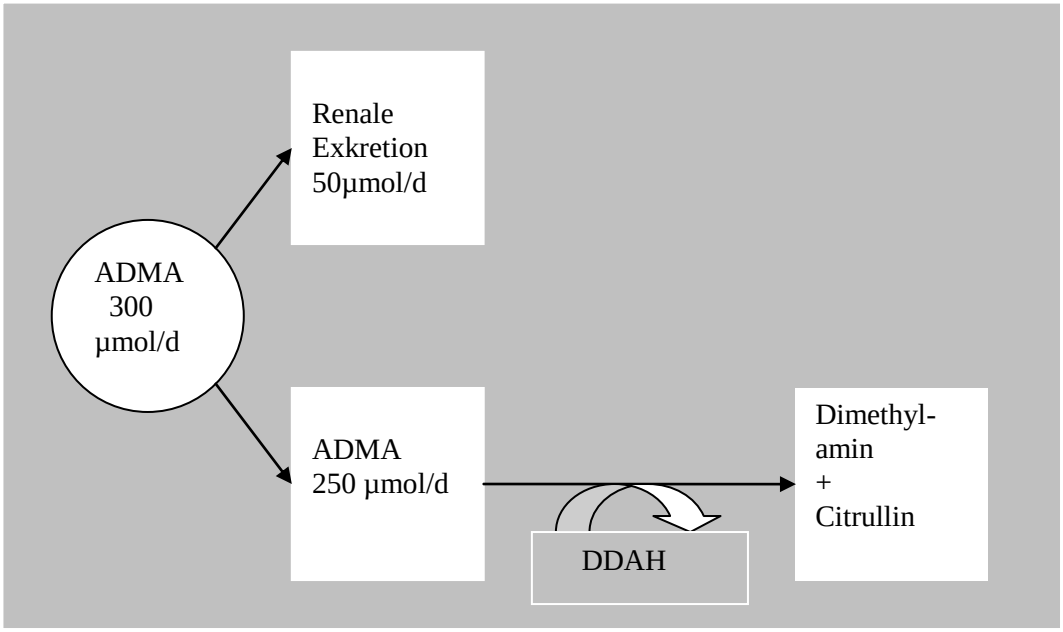


Abbildung 3: ADMA- Elimination

1.4. ADMA bei verschiedenen Erkrankungen

1.4.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen

1.4.1.1. Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom umfasst im Wesentlichen drei Entitäten: STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris (Leitlinien Akutes Koronarsyndrom, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2004 und nachfolgende Aktualisierungen).
Traditionelle Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus sind zu 80% für die koronare Herzkrankheit und koronare Ereignisse verantwortlich.

Letztere erklären jedoch das koronare Risiko nicht vollständig. Neuere Risikofaktoren wie z.B. ADMA, Homocystein, hs-CRP entdecken weitere gefährdete Patienten (Gürel et al. 2013).

Patienten mit ACS scheinen eine signifikant höhere ADMA-Konzentration im Vergleich zu Gesunden aufzuweisen (Sen et al .2011). Die höchsten ADMA-Werte sollen bei Patienten mit kardiopulmonaler Wiederbelebung beobachtet worden sein. Angeschuldigt wird dafür die am stärksten ausgeprägte Hypoperfusion. An den Koronarien wird eine Mediaverdickung und eine perivasculäre Fibrose beobachtet. ADMA moduliert desweiteren die koronare endotheliale Funktion, fördert Koronarspasmen wie z.B. beim slow coronary flow Syndrom.

Auch Krempl et al. berichteten 2005, dass Patienten mit Angina pectoris höhere ADMA-Werte als Gesunde zeigen. Dabei hatten Probanden mit ACS bzw. instabiler Angina pectoris eine signifikant höhere ADMA-Konzentration als die mit stabiler Angina pectoris. Auch bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die während des 1-jährigren Follow-up kein erneutes koronares Ereignis erlitten, sank die ADMA-Konzentration innerhalb von 6 Wochen nach PCI. Bei Probanden die persistierend hohe ADMA-Werte aufwiesen, war eine erhöhte Ereignisrate zu verzeichnen. Patienten, die starben bzw.kardiale Ereignisse im Follow up aufwiesen, hatten erhöhte ADMA-Werte.
Patienten mit signifikanter CAD (Obstruktionsgrad >50%) hatten gegenüber denen mit insignifikanter CAD (Obstruktionsgrad <50%) ebenfalls höhere ADMA-Befunde (Lu et al. 2011). ADMA korreliert danach mit der Schwere der Koronarerkrankung.
Djordjevic et al. fanden 2012 ADMA-Werte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Nichtraucher mit ADMA-Werten im obersten Quartile (>0.62µMol/l) haben ein 3,9 fach höheres Risiko für akute koronare Ereignisse.
Eine interessante Studie aus Japan untersuchte den Zusammenhang zwischen ADMA und oxidativem Stress bei akutem Myokardinfarkt im Vergleich zu Gesunden. Beim AMI wurden erhöhte ADMA-Konzentrationen gemessen, die nach Therapie mit verschiedenen Medikamentenkombinationen (ASS, ACE-Hemmer, Statine, ß-Blocker etc.) signifikant absanken (Yada et al. 2007). Ebenso konnte bei ACS-Patienten nach 2 Wochen medikamentöser Therapie (Simvastatin, Aspirin, ß-Blocker, ACE-Hemmer etc.) ein Abfall der ADMA-Werte auf das Niveau gesunder Kontrollprobanden erreicht werden (Bae et al.2005). ADMA war ein Prädiktor einer abnormalen myokardialen Perfusion infolge Obstruktion (Stenose >50%), ein unabhängiger Risikofaktor einer vermehrten 1-Jahresmortalität bzw. Langzeitmortalität und dient der Vorhersage ungünstiger kardialer Ereignisse (Dierkes et al. 2004).

Andere Autoren fanden keinen Unterschied der Plasma-ADMA-Konzentrationen zwischen Patienten mit ACS und stabiler Angina pectoris (Schnabel et al. 2005) bzw. bezüglich der verschiedenen Infarktlokalisationen und Infarkttypen und der Schwere der koronaren Arteriosklerose (Zeller et al. 2008; Isiklar et al. 2012). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind wahrscheinlich bedingt durch: ethnische Unterschiede, unterschiedliche Definitionen von CAD (Studien-Ausschluss akuter Koronarsyndrome), unterschiedliche Schweregrade (Obstruktionsgrad) sowie Krankheitsdauer und unterschiedliche Baselinedaten z.B. differentes Alter, Geschlechtsbevorzugung, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, unterschiedliche Untersuchungskollektive und Einschluss- bzw Ausschlusskriterien (Diabetes mellitus, Hypertonie) u.a. (Isiklar et al. 2012).

ADMA und PCI

Andere Studien untersuchten die Plasma-ADMA- und SDMA-Konzentrationen vor und nach PCI bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, NSTEMI und STEMI. Bei allen Patienten waren die ADMA- Plasmakonzentrationen vor und nach PCI erhöht. Es bestanden jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Frobert et al. 2007). Die Plasma-ADMA-Konzentrationen vor PCI bei Patienten mit stabiler Angina pectoris konnten zur Identifizierung von Hochrisikopatienten beitragen. Mit steigenden ADMA-Konzentrationen traten häufiger kardiovaskuläre Ereignisse auf (Lu et al. 2003). Yilmaz et al 2011 fanden in ihren Untersuchungen an 39 STEMI-Patienten ADMA- und SDMA-Werte, die denen Gesunder entsprachen. STEMI-Patienten mit inkompletter ST-Segment Resolution hatten höhere ADMA/SDMA-Werte als solche mit kompletter ST-Segment Resolution. Analog waren die Troponinwerte höher und die Ejektionsfraktion geringer. Das fand auch seinen Ausdruck in der negativen Korrelation zwischen ADMA/SDMA und ST-Segment Resolution sowie den Troponinen. Eine komplette ST-Resolution ging mit einer verminderten Infarktgrösse und einem besseren klinischen Outcome einher. 25-50% der Patienten nach einer Angioplastie haben eine inkomplette ST-Resolution. Damit wird eine gestörte Mikrozirkulation dokumentiert. Entsprechende Befunde hat auch Sen et al 2011 erhoben. Mit steigenden ADMA-Werten konnten sie bei STEMI-Patienten einen systematischen Rückgang der ST-Resolution-Rate nachweisen. Damit einher gingen zunehmende In Hospital- und Follow up Ereignisse.

ADMA als Vorhersagewert für AMI/Apoplex:

Erhöhte Plasma-ADMA-Konzentrationen haben einen hohen Vorhersagewert hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Erleidens zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse (Schnabel at al. 2005, Schulze et al. 2006, Meinitzer et al. 2007, Leong et al. 2008 und Zeller et al. 2008). Bei ADMA-Werten oberhalb von 0.71µMol/l wird ein erhöhtes Risiko für AMI und Schlaganfall angenommen (Lu et al. 2011). Das galt auch unabhängig von den etablierten Risikofaktoren.

Interessant ist in diesem Zusammenhang der Risikofaktor Rauchen. Rauchen beeinflusst die Plasma-ADMA-Konzentration negativ. In mit Zigarettenrauchkondensat inkubierten menschlichen Endothelzellen wurde eine Upregulation von DDAH-2 beobachtet. Erhöhte ADMA-Werte sagten nur bei Nichtrauchern nicht aber bei Rauchern koronare Ereignisse vorher (Maas et al. 2007b).
Erhöhte ADMA-Konzentrationen zeigten auch Patienten mit slow coronary flow (SCF) bei angiographisch normalen Koronararterien. SCF ist Ausdruck der endothelialen Dysfunktion. Diese endotheliale Dysfunktion scheint das erste funktionelle Ereignis in der Pathogenese der Atherosklerose zu sein (Selcuk et al. 2007).
Iribarren et al. sahen 2007 eine Beziehung zwischen ADMA und dem Grad der Kalzifikation der Koronaraterien.
Andere Autoren beobachteten nur einen Trend für steigende ADMA und SDMA-Werte mit zunehmender Schwere der CAD (Wang et al. 2008).
Pathogenetisch ergeben sich folgende Vorstellungen: Erhöhte Plasma-ADMA-Konzentrationen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen führen zu einem signifikanten Abfall von Plasma-cGMP. cGMP ist als NO-second messenger verantwortlich für die Relaxation und Dilatation der Gefäße. Konzentrationsabhängig kommt es nach ADMA-Infusion bei Gesunden zu folgenden kurzzeitigen Effekten: Reduktion der Ejektionsfraktion, Abnahme des renalen Plasmaflusses, zunehmender systemischer Gefäßwiderstand und Erhöhung des Blutdruckes (Kielstein et al. 2004b).
Chen et al. berichteten 2006 über erniedrigte NOS-Konzentrationen (allerdings nur für NOS-3 statistisch signifikant), erhöhte Expression der Enzyme PRMT-1 und 3 sowie verminderte Expresion von DDAH-2 und SOD-3 im Myokard als Zeichen für den vermehrten oxidativen Streß bei koronarer Herzkrankheit.

Kardiogener Schock:
Bei Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines AMI wurden höhere ADMA- und niedrigere L-Arginin-Konzentrationen im Vergleich zu Probanden mit stabiler Angina pectoris gemessen. Zusätzlich fanden sich höhere Konzentrationen für molekulare Marker des systemischen oxidativen Stresses (Nitrotyrosin, Bromotyrosin, Orthotyrosin, Metatyrosin, Dityrosin) im CS. Schock-Patienten mit ADMA-Werten über dem Median hatten ein 3,5-fach erhöhtes Risiko innerhalb von 30 Tagen zu versterben (Nicholls et al. 2007). Erhöhte ADMA-Werte fungierten somit in dieser Untersuchung beim kardiogenen Schock als unabhängiger Mortalitätsmarker.
In der Pathogenese des kardiogenen Schockes nach AMI spielt wahrscheinlich die systemische Entzündungsreaktion mit erhöhter Expression von iNOS, nachfolgender Vasodilatation und somit koronarer Hypoperfusion wahrscheinlich die entscheidene Rolle. Die Infusion von L-

NMMA im kardiogenen Schock führte nach 2 Stunden zu einem höheren systolischen Blutdruck im Vergleich zum Placebo. Allerdings blieb die Dauer des Schockes in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich lediglich ein nichtsignifikanter Trend zugunsten der L-NMMA-Gruppe. Die 30-Tages-Mortalität und die 30-Tages-Reinfarktinzidenz blieben ohne Unterschiede (The TRIUMPH Investigators 2007). NOS-Inhibitoren sind für die Behandlung der NO-Überproduktion bei kardiogenem Schock und Sepsis untersucht worden. Die erhöhte NO-Synthese durch iNOS soll zur Hypotension und zur Organdysfunktion beitragen. Die Ergebnisse verschiedener diesbezüglicher Studien sind kontrovers z.B. hinsichtlich der Mortalitätsraten und ungünstiger kardialer Ereignisse. Einerseits führt die NOS-Inhibition im kardiogenen Schock zu einem mässigen Blutdruckanstieg und einer reduzierten Mortalitätsrate. Andererseits wurde in einer grossen klinischen Studie eine erhöhte Mortalitätsrate bei septischen Schockpatienten beobachtet. Mortalität und ungünstige kardiale Ereignisse waren verbunden mit einer myokardialen Dysfunktion, einem verminderten kardialen Output. NOS-Inhibitoren sollen darüberhinaus den koronaren Blutfluss und eine lokale Ischämie auslösen. Diese Wirkungen sollen bedingt sein durch die e-NOS-Hemmung und eine dadurch ausgelöste myokardiale Dysfunktion (Reduktion der Herzfrequenz, des Schlagvolumens, Steigerung des Blutdrucks, der ventrikulären Steifheit, der ROS-Bildung, Hemmung der Endothel-abhängigen Relaxation, myokardiale Hypertrophie). Die nicht selektive NOS-Hemmung kann deshalb bei kritisch Kranken nicht empfohlen werden (Visser et al. 2010).

1.4.1.2. Periphere arterielle Verschlußkrankheit

Bei Patienten mit fortgeschrittener pAVK waren erhöhte ADMA-Werte prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittermayer et al. 2006). Auch die Intimamediastärke der Karotis korreliert mit der Höhe der ADMA-Konzentration (Chirinos et al. 2008).

1.4.1.3. Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz macht einen Hauptanteil der kardiovaskulären Erkrankungen aus. Letztere ist mit ca. 50 000 Todesfällen/Jahr in der BR Deutschland von epidemischer Grösse. Die Prävalenz hat in den letzten Dekaden deutlich zugenommen (Liu et al. 2013). Steigende ADMA und SDMA-Konzentrationen innerhalb einer Kohorte mit chronischer Herzinsuffizienz sind mit steigendem pro-BNP und dem Auftreten einer linksventrikulären diastolischer Dysfunktion assoziiert. Mit zunehmenden ADMA-Werten zeigten sich auch eine verschlechternde rechtsventrikuläre Funktion verbunden mit signifikant häufiger auftretenden klinischen Komplikationen. Patienten, die einen ß-Blocker einnahmen, zeigten niedrigere ADMA-Spiegel (Dückelmann et al. 2007).
Patienten mit ADMA-Werten im obersten Tertile hatten ein zweifach höheres Risiko für eine kardiale Dekompensation, ungünstige kardiale Ereignisse und eine höhere Mortalität. Bei einer

ADMA-Zunahme um 0.13 µMol/l bzw.0.15µMol/L steigt dieses Risiko um 21 % bzw.30% an. ADMA soll danach ein starker und unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sein (Liu et al. 2013). Die Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit und der cGMP Produktion sollen die Kardinalfaktoren sein. Desweiteren liegt bei einer chronischen Herzinsuffizienz eine Phosphodiesterase-5-Aktivierung vor, die das cGMP abbaut. Dadurch wird der NOS-guanylcyclase Signalweg signifikant reduziert (Liu et al. 2013).
Beim versagenden Herzen kommt es als Antwort auf ein erhöhtes ADMA zu einer vermehrten Expression der DDAH. Die vermehrte DDAH-Aktivität soll bei Reparatur-und Heilungsprozessen z.B. bei einer Ischämie eine Rolle spielen. Die DDAH-Upregulation ist mit einer vermehrten Expression von VEGF mit Angiogenese verbunden.
Speranza et al. 2011 haben überraschenderweise an 25 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach einer Therapie mit Diuretika, Digoxin, Angiotensin converting enzyme Inhibitoren, Angiotensin Rezeptor Blocker u.a. neben einem Anstieg der Ejektionsfraktion auch eine deutliche Zunahme der ADMA/SDMA-Befunde beobachtet. Die Ausgangswerte bei Therapiebeginn lagen in der Norm. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu vielen Studien, die eine ADMA/SDMA-Verminderung unter ACE-I und ARBs sowie ß-Blockern beobachtet haben. Entscheidend soll für die Ergebnisse von Speranza et al. der Frank-Starlingsche Mechanismus gewesen sein. Er beeinflusst die Myozytenregeneration, die myocardiale Hypertrophie sowie die Aktivierung des neurohumoralen Systems. Letztere bedingt die Freisetzung von NOR-Adrenalin/Epinephrin, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des sympathischen Nervensystems. Es sichert damit die Kontraktilität, den arteriellen Druck und die Organperfusion. Mit zunehmendem Herzversagen sollen sich die gegenregulatorischen Wirkungen endogener Vasodilatatoren wie z.B. NO, Prostaglandinen, Bradykininen, ANP und BNP vermindern. Parallel vermehren sich die vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen (RAAS, adrenerge Stoffe). Die erhöhten ADMA-Befunde bei Patienten mit akutem Herzversagen können auf eine reduzierte ADMA-Exkretion bei akuter renaler Dysfunktion, eine vermehrte Proteinmethylation durch Proteinmethyltransferasen. u.a. zurückgeführt werden. Auch scheint der zelluläre Export von ADMA über das überexprimierte CAT-System eine wichtige Rolle zu spielen (Speranza et al. 2011).

Demgegenüber wird bei akuter Herzinsuffizienz über ADMA-Spiegel berichtet, deren Höhe im Bereich stabiler Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion liegen (Dückelmann et al. 2007).
Ein Unterschied zwischen Plasma-ADMA-Spiegeln gesunder Kontrollprobanden und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte auch von Alfieri et al. 2008 nicht beobachtet werden.

1.4.2. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist definitionsgemäß eine Erkrankung, die mit erhöhter Insulinresistenz einhergeht. Insulinresistenz wird als inadequate Reaktion der insulinsensitiven Gewebe auf exogen zugeführtes oder endogen produziertes Insulin definiert (Kim et al. 2006). Die Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Störungen des NO-Stoffwechsels war und ist Gegenstand von zahlreichen Studien. NO moduliert den insulinregulierten Glucosestoffwechsel und die Gefäßreaktivität in insulinsensitiven Geweben (Baron 1999).
Stühlinger et al. konnte 2002 zeigen, dass bei 64 nichtdiabetischen Probanden eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-ADMA-Konzentration und zunehmender Insulinresistenz bestand. In der gleichen Studie erhielten 8 hypertensive, insulinresistente Teilnehmer 3 Monate 4 bzw. 8 mg des Insulinsensitizers Rosiglitazon. Es zeigte sich die erwartete signifikante Reduktion der Insulinresistenz sowie zusätzlich eine signifikanter Abfall der Plasma-ADMA-Konzentration allerdings ohne Auswirkung auf den systolischen Blutdruck.
Die Plasma-ADMA-Konzentration ist bei gestörter/diabetischer gegenüber normaler Glucosetoleranz vor und nach Glucosebelastung deutlich erhöht (Konukoglu et al. 2008). Es besteht eine positive Assoziation zwischen der Plasma-ADMA-Konzentration und Nüchternglucosewerten (Anderson et al. 2007). Als eine mögliche Verbindung zwischen erhöhter ADMA-Produktion und Blutglucosekonzentration wird eine glucoseinduzierte Zunahme des oxidativen Stresses sowie eine Entzündungsreaktion diskutiert. Konukoglu et al. konnten 2003 eine abnehmende NO-Bioverfügbarkeit bei moderat erhöhten Blutglucosekonzentrationen nachweisen. Das ADMA-metabolisierende Enzym DDAH besitzt eine für oxitativen Streß sehr empfindliche Sulfhydrylgruppe in einer für die katalytische Funktion wichtigen Position (Murray-Rust et al. 2001). Die Exposition von kultivierten Endothelzellen mit hohen Glucosekonzentrationen reduziert die Aktivität von DDAH und erhöht somit die ADMA-Konzentration. Dieser Effekt konnte durch Zugabe von Antioxidantien rückgängig gemacht werden (Lin et al. 2002). DDAH-transgene Mäuse sind insulinsensitiv (Sydow et al. 2008). Mäuse mit eNOS oder nNOS Defizit sind insulinresistent (Shankar et al. 2000 und Duplain et al. 2001). Alle diese Ergebnisse weisen auf eine enge pathophysiologische Beziehung zwischen ADMA und Insulinresistenz und somit auch Diabetes mellitus hin.
Nach wie vor konnte jedoch die Frage, ob die erhöhte Plasma-ADMA-Konzentration Ursache oder Folge der prädiabetischen/diabetischen Stoffwechsellage ist, nicht geklärt werden.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Angaben fanden Lu et al. 2011 wie auch weitere Untersucher keinen ADMA-Unterschied bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus (Lu et al. 2011). Auch fehlte der Langzeiteinfluss auf die Prognose (Böger et al. 2009a). Jawalekar et al bestätigten 2013 diese Ergebnisse bei Diabetes mellitus-Patienten ohne CVDs. Der Diabetes

mellitus ist aber prinzipiell mit einer koronaren Herzkrankheit, Schlaganfällen, Kardiomyopathien, chronischem Herzversagen u.a. vergesellschaftet.

Auch für die Identifikation von Hochrisikopatienten unter Diabetikern hinsichtlich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse scheint ADMA vielversprechend zu sein.
In einer Studie an 125 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte eine erhöhte ADMA-Konzentration in gleichem Maße wie eine erhöhte CRP-Konzentration das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb des Follow-up vorhersagen (Krzyzanowska et al 2007). Anderson et al. konnten 2007 ADMA ebenfalls als guter Vorhersage- Parameter für das Eintreten von Tod/akutem Myokardinfarkt bei 850 Probanden mit entweder normalen, gestörten oder diabetischen Nüchternglucosewerten identifizieren. Auch Lajer et al. zeigten 2008, dass eine erhöhte ADMA-Konzentration bei 243 männlichen Patienten mit diabetischer Nephropathie bei Typ I Diabetes mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verbunden war. Zusätzlich waren in dieser Studie erhöhte ADMA-Konzentrationen mit rascherem renalen Funktionsverlust sowie Entwicklung von terminaler Niereninsuffizienz und all-cause-Mortalität assoziiert. Andere Autoren konnten in einer grossen Bevölkerungsstudie keinen Zusammenhang zwischen steigender ADMA-Konzentration mit der kardiovaskulären Mortalität bei Diabetikern wohl aber bei Nicht-Diabetikern feststellen (Lu et al. 2011).
Die Plasma-ADMA-Konzentration scheint ungeachtet weiterer Risikofaktoren auch mit makrovaskulären Erkrankungen korreliert (Krzyzanowska et al. 2006).

1.4.3. Niereninsuffizienz

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie ist in dieser Bevölkerungsgruppe zwar vergleichsweise hoch, erklärt jedoch nicht vollständig die extrem hohe kardiovaskulärbedingte Morbidität (Becker et al. 1997).
Für den kardiovaskulären Risikomarker ADMA stellt sich Frage, ob erhöhte ADMA-Konzentrationen lediglich ein sekundäres Phänomen darstellen oder aber pathogenetisch bedeutsam sind.
Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben im Vergleich zu Gesunden eine erheblich höhere Plasma-ADMA-Konzentration (Vallance et al. 1992). In einer großen Meta-Analyse korrelierte ADMA allerdings nicht immer mit der Nierenfunktion (Kielstein et al. 2006).
ADMA wird von der Niere nicht nur zu 20% ausgeschieden, sondern auch in erheblichen Maße durch die renale DDAH metabolisiert (Nijeldt 2002). Im Endstadium der Niereninsuffizienz

kann es bis zu einer 7-fachen ADMA-Steigerung kommen. Wesentlich ist dabei die Verminderung der renalen DDAH.
Ein erhöhtes ADMA geht mit einem verminderten renalen Blutfluss, einer abnehmenden GFR, einer verminderten Na-Reabsorption, einer Kreatininerhöhung,einem gesteigerten Proteinkatabolismus/Turnover u.a. einher.Bei einer Dialyse werden ca 60% des ADMA entfernt.
Erhöhte ADMA-Konzentrationen konnten bei Patienten mit primärer Niereninsuffizienz schon in einem sehr frühem Stadium der Nierenerkrankung bei noch unbeinträchtigter GFR gemessen werden (Kielstein et al. 2002). Bei Peritonealdialysepatienten sind ADMA und Marker für oxidativen Steß im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht. Sie zeigen außerdem eine Korrelation zur Karotis-Intimamediadicke (Kocak et al. 2008).
Auch bei Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie war zu beobachten, dass eine steigende ADMA-Konzentration eine raschere Abnahme der GFR und damit die Entwicklung der terminalen Niereninsuffizienz vorhersagen konnte. Letztere waren mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Lajer et al. 2008).
ADMA-Konzentrationen korrelierten positiv mit dem Ausmaß der Proteinurie, dem Vorhandensein von Amyloidose und endothelialer Dysfunktion bei nichtdiabetischen, proteinurischen Patienten mit normaler GFR (Yilmaz et al. 2007; Yilmaz et al. 2008). ADMA wird an Albumin gebunden (Kielstein et al. 2004a). Aus diesem Grunde scheint auch zwischen ADMA und dem Ausmaß des täglichen Proteinumsatzes eine Verbindung zu bestehen.

Tierexperimentelle Studien mit DDAH transgenen Mäusen und DDAH-Knockout-Mäusen der letzten Jahre lassen vermuten, dass reduzierte ADMA-Konzentrationen nephroprotektiv sind. DDAH-transgene Mäuse haben niedigere basale Plasma-ADMA-Konzentrationen als die Wildtypmäuse. Die transgenen Tiere entwickelten weniger vaskuläre Gefäßläsionen (Tanaka et al. 2005), hatten einen niedigeren Gefäßwiderstand (Dayoub et al. 2003) sowie eine verbesserte Endothelregeneration und Angiogenese (Jacobi et al. 2005). Die Tiere des Knockout-Model waren demgegenüber hypertensiv und hatten einen erhöhten Gefäßwiderstand (Leiper et al. 2007). Bei subtotal nephrektomierten Ratten konnte durch Transfektion des DDAH-1-Gens das Fortschreiten der Verschlechterung der Nierenfunktion, tubulären-interstitiellen Fibrose, und der Proteinurie vermindert werden (Matsumoto et al. 2007).
Die Reduktion von Baseline-ADMA-Werten in DDAH-transgenen Mäusen konnte im Vergleich mit dem Wildtyp auch die Angiotensin-II-induzierte interstitielle Nierenfibrose verringern (Jacobi et al. 2008).
Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und erhöhten ADMA-Werten zeigten nach erfolgreicher Nierentransplantation eine ADMA-Abnahme, eine Verbesserung der endothelialen und der Transplantatfunktion.Wieder ansteigende ADMA-Werte wiesen auf eine

Langzeit-Transplantatzerstörung bis zum Transplantatverlust hin. Damit verbunden waren kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (Abedini et al. 2010).

SDMA wird nahezu 100%ig renal eliminert (Nijveldt et al. 2002). In einer großen Meta-Analyse mit insgesamt 2136 Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-SDMA-Konzentration und Nierenfunktion in allen 18 eingeschlossenen Studien. Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen SDMA und Kreatinin, SDMA und GFR sowie SDMA und Inulinclearance (Kielstein et al. 2006).

1.4.4. Sepsis und Leberinsuffizienz

1.4.4.1. Infektion und Sepsis

Untersuchungen der ADMA-Konzentrationen bei intensivpflichtigen Patienten erbrachten folgende Ergebnisse: Kritisch kranke Patienten mit mindestens 2 Organdysfunktionen hatten eine gegenüber gesunden Kontrollen erhöhte Plasma-ADMA- und SDMA-Konzentrationen. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz erhöhte SDMA nicht jedoch ADMA. Beide Parameter stiegen bei Leberinsuffizienz an. Kranke mit Leberversagen wiesen die höchsten ADMA-Werte auf. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der Leber als Schlüsselorgan der ADMA-Metabolisierung. Patienten mit ADMA-Konzentrationen im höchsten Quartile hatten das größte Mortalitätsrisiko (Nijveldt et al. 2003a). Die Assoziation zwischen Multiorganversagen bei septischem Schock und ADMA-Konzentrationen konnten auch O`Dwyer et al. 2006 nachweisen. Die Arbeitsgruppe postulierte eine DDAH-2-Gen-Polymorphismus-abhängige Variation der ADMA-Konzentration.

Andere Autoren machten folgende Beobachtung: bei Patienten mit Infektionen aber ohne Multiorganversagen bzw. Katecholaminpflichtigkeit konnten während der Infektion erhöhte Konzentrationen von CRP, IL-6, PCT und Nitrotyrosin gemessen werden. ADMA und SDMA lagen jedoch im Bereich der gesunden Kontrollprobanden. Erst bei abklingender Infektion wurde ein ADMA-Anstieg beobachtet. Diese Ergebnisse führen zu der Hypothese, dass inflammatorische Zytokine den ADMA-Abbau möglicherweise durch DDAH-Aktivierung steigern (Zoccali et al. 2007).
Diese These wird durch folgende Ergebisse experimenteller Studien gestützt: 1.Zytokine stimulieren die Aktivität und Expression von DDAH in glatten Muskelzellen und senken damit die ADMA-Konzentration im Kulturmedium (Ueda 2003), 2. inflammatorische Zytokine wie z.B. IL-1 modifizieren die Expression und Aktivität von iNOS (Boota et al. 1996) und 3. fiel auch bei Ratten durch LPS-Infusion die ADMA-Konzentration (Nijveldt 2003b).

1.4.4.2. Lebererkrankungen

Die Leber scheint bei der Regulation der systemischen ADMA-Konzentration eine wichtige Rolle zu spielen.
Rattenlebern nehmen eine große Menge des zirkulierenden ADMAs auf (Nijveldt et al. 2003b).
Die Leber eliminiert einen deutlich größeren Anteil an ADMA als die Niere (Teerlink 2005).
Hepatisch wird das Enzym DDAH hochexprimiert (Kimoto1995).

Patienten mit akutem Leberversagen haben deutlich höhere ADMA-Konzentrationen als gesunde Kontrollen. ADMA korreliert positiv mit der schwere der entzündlichen Reaktion und der Konzentration an TNF-alpha, IL-6 und IL-1ß. Etwa 1Stunde nach Lebertransplantation sinken die ADMA-Konzentrationen (Mookerjee et al. 2007).
85% der Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion zeigten im Vorfeld einen ADMA-Anstieg (Siroen et al. 2004). Bemerkenswert ist hierbei, dass die DDAH durch inflammatorische Reize inaktiviert wird (Stühliner et al. 2001).
Patienten mit chronischem Leberversagen hatten signifikant niedrigere ADMA-Konzentrationen als Patienten mit akutem Leberversagen (Siroen et al. 2004).

Bei Menschen mit dekompensierter alkoholischer Leberzirrhose konnte man im Vergleich zu Gesunden und Probanden mit kompensierter Leberzirrhose ein erhöhtes ADMA beobachten (Lluch et al. 2004).
Auch beim Hepatorenalen Syndrom wurden erhöhte ADMA-, SDMA- und NO-Konzentrationen gemessen. Als Ursache für das Nierenversagen wird eine renale Vasokonstriktion diskutiert. Grund hierfür könnte der Anstieg von ADMA bei verminderter hepatischer Clearance sein (Ng et al. 2007).

Die Frage, ob die hepatische Dysfunktion der Grund oder die Folge für erhöhte ADMA-Konzentrationen ist, kann noch nicht abschließend beantwortet werden.

1.5. ADMA und Medikamente

Für eine Reihe von Medikamenten, die in der Therapie des Akuten Koronarsyndroms eingesetzt werden, konnte eine Interaktion mit dem ADMA-Stoffwechsel gezeigt werden.

1.5.1. ADMA und ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten

In experimentellen Studien konnten Interaktionen zwischen ADMA und dem Renin-Angiotensin-System belegt werden. So führte eine Langzeit-ADMA-Infusion bei eNOS-

Knockout-Mäusen und Wildtypmäusen zu Mediaverdickung sowie zu perivaskulärer Fibrose an koronaren Mikrogefäßen, vermehrter Expression von ACE und Zunahme der Superoxidanionen. Diese Effekte konnten durch simultane Gabe von Temocapril (ACE-Inhibitor) oder Olmesartan (AT-1-Rezeptorantagonist) aber nicht durch die Verabreichung von L-Arginin verhindert werden (Suda et al. 2004). ACE-Hemmer und AT-1-Rezeptorantagonisten senken die Plasma-ADMA-Konzentration (Napoli et al. 2004 , Jiang et al. 2005 und Yilmaz et al. 2007). Erhöhte Plasma-ADMA-Konzentrationen führen zur Aktivierung des RAS in der Arteriolenwand und somit über gesteigerte Produktion von Angiotensin-II zu erhöhter Aktivität der NAD(P)H-Oxidase. Das wiederum führt zu vermehrter ROS-Konzentration und zu verminderter NO-Bioverfügbarkeit (Veresh et al. 2008).

1.5.2. ADMA und Insulinsentizer/Metformin

Metformin konnte bei Typ-2-Diabetikern die Plasma-ADMA-Konzentration reduzieren. Der ADMA-senkende Effekt zeigte keine Korrelation zu verbesserter Blutzuckerkontrolle (Asagami et al. 2002). Interessant ist, dass Metformin und ADMA Strukturähnlichkeiten aufweisen (Vallance 2004).
Rosiglitazon, ein Insulinsentizer und PPAR-Agonist, verminderte die Plasma-ADMA-Konzentration bei insulinresistenten Patienten (Stühlinger et al. 2002). In der Promotorregion des ADMA-abbauenden Enzyms DDAH-2 befindet sich eine PPAR/PXR bindende Region (Achan et al. 2002).

1.5.3. ADMA und Statine

In einigen Studien war die Hypercholesterinämie mit hohen ADMA-Konzentrationen assoziiert (Bode-Böger et al. 1996 und Böger et al. 1998). In anderen Untersuchungen konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden (Maas et al. 2007a und 2008, Meinitzer et al. 2007). Einige Untersucher beobachteten eine negative Korrelation zwischen ADMA und Statinen (Djordjevic et al. 2012) bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, nicht aber bei Myokardinfarkten und einer instabilen Angina pectoris. Therapiestudien zeigten, dass eine Statintherapie bei Patienten mit Hypercholesterinämie zwar das LDL-Cholesterin signifikant senkt, aber ohne Einfluß auf die Plasma-ADMA-Konzentration bleibt (Valkonen et al. 2003 und Eid et al 2003). Trotz dieser Ergebnisse bleibt die HMG-CoA-Reduktase-Hemmertherapie nicht ohne Einfluß auf die Gefäßfunktion. Statine stabilisieren atherosklerotische Plaques. RAGE wird in atheroslerotischen Läsionen hoch exprimiert. Der Rezeptor und seine Liganden sind wahrscheinlich in die Progression der Atherosklerose involviert. Statine können die

Expression von RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) in menschlichen atheroslerotischen Plaques downregulieren (Santilli et al. 2007).
Ob und wenn ja welche Rolle der NOS-Inhibitor ADMA in diesem System spielt, ist derzeit noch unklar.

1.5.4. ADMA und Fenofibrate

Fenofibrate sind das Mittel der Wahl zur Behandlung einer Hypertriglyceridämie bei gleichzeitigem Vorliegen eines reduzierten HDL-Cholesterins.
Es handelt sich dabei um synthetische Liganden des „peroxisome proliferator activated receptor alpha“ (PPARalpha), die eine Reihe Gene des Lipidmetabolismus regulieren. Die Aktivierung des PPARalpha durch die Fenofibrate führt zu einer Senkung des Triglyceridspiegels verbunden mit einem Anstieg des HDL-Cholesterins (Dierkes et al.2004). Als Nebeneffekt kommt es aber zu einem Anstieg des Homocysteins um ca 40%. Letzterer kann durch die gleichzeitige Gabe von Folsäure, Vitamin B12, Vitamin B6 vermieden werden. Fibrate erhöhen die L-Argininspiegel und die L-Arginin/ADMA Ratio nicht aber das ADMA und das SDMA. Bei der Hypertriglyceridämie wird wie bei der Hypercholesterinämie eine erhöhte ADMA-Konzentration erwartet. Möglicherweise führt eine DDAH-Upregulation zu den gleichbleibenden ADMA-Spiegeln. Der Anstieg des L-Arginins und der L-Arginin/ADMA-Ratio soll die Endothelfunktion verbessern. Das hat aber bisher niemand gemessen.

1.5.5. ADMA und Protonenpumpen-Inhibitoren

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) sind effektive Inhibitoren der Magensäure-Sekretion. Sie werden therapeutisch bei Dyspepsien, gastrooesophagale Refluxkrankheit, Helicobacter pylori-Infektionen, Zollinger-Ellison-Syndrom, Barett-Oesophagus u.a. eingesetzt. Als Prodrug werden sie durch die Parietalzellen des Magens aktiviert. Die aktivierten Protonenpumpen-Inhibitoren binden sich irreversibel an die gastralen Protonenpumpen und hemmen dadurch die Säuresekretion irreversibel. Letztere sind als OTC-Präparate in der Bevölkerung weit verbreitet. Laut Ghebremariam et al. 2013 führt die Einnahme von PPI führt zu einer Erhöhung der ADMA-Spiegel und einer Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit. Ursache scheint die kompetitive Hemmung der DDAH (Ghebremariam et al. 2013) zu sein.

.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1. Studienziel

Ziel der vorliegenden Studie ist es den designierten Risikofaktor ADMA und dessen verwandte Derivate (L-Arginin/SDMA) bei Patienten mit akutem linksthorakalen Schmerzsyndrom zu evaluieren.
Im Mittelpunkt stand dabei:
-deren diagnostische Aussagekraft für das akute Koronarsyndrom hinsichtlich diagnostischer Sensitivität und Spezifität
-deren Rolle in der Differentialdiagnostik des akuten linksthorakalen Schmerzsyndroms koronarer bzw. nichtkoronarer Genese
-deren Verlauf in der Akutphase einschliesslich der Prüfung auf tagesrhythmische Schwankungen
-deren Prognoseabschätzung sowie Risikostratifizierung
zu untersuchen.
Außerdem werden eine Reihe potentieller Einflußgrößen betrachtet. Verglichen werden die Ergebnisse mit denen der üblichen Routinediagnostik.
Insgesamt sollte also der Stellenwert der Argininanalyte in der Diagnostikstrategie bei akutem linksthorakalen Schmerzsyndrom beurteilt werden.

2.1.2. Versuchsdurchführung

In einer offenen, prospektiven Studie wurden 115 Patienten eingeschlossen, die sich mit einem akuten linksthorakalen Schmerzsyndrom in der Notaufnahme vorstellten. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptome nicht länger als 24 Stunden bestanden. Dokumentiert wurde der Symptombeginn, der Zeitpunkt des ersten Arztkontaktes, der Klinikaufnahmezeitpunkt und der Zeitpunkt des Studieneinschlußes (siehe Taballe 6). Neben der Anamneserhebung, der klinischen Untersuchung und einem Standard-Laborroutineprogramm wurden ausgewählte inflammatorische, neurohormonale, hämostaseologische Laboruntersuchungen durchgeführt. Desweiteren wurden Parameter der myokardialen Nekrose-und Dysfunktion analysiert. Dazu gehören u.a. L-Arginin, ADMA und SDMA, ausgewählte Zytokine (IL6/TNFalpha/), NT-Pro-BNP, PRO-ANP, Neopterin, D-Dimere. Das Standardlaborprogramm umfasste: hs-CRP,

TNI/T, kleines Blutbild, Quick-Test (TZW), aPTT, Natrium, Kalium, Kreatinin, Glucose, ASAT, ALAT, Cholesterin (LDL/HDL) und Triglyceride DieAnalyte wurden entsprechend dem Studienprogramm bei Einschluß (Zeitpunkt A) in die Studie sowie 2, 4, 24, 72 Stunden nach Einschluss (Zeitpunkt B, C, D bzw. E) sowie am Entlassungstag (Zeitpunkt F) gemessen. Ausserdem wurde ein EKG (12-Standardableitungen), ein Röntgen-Thorax und wenn indiziert eine Echokardiographie bei Aufnahme durchgeführt. Patienten, die den STEMI bzw. NSTEMI-Kriterien entsprachen wurden koronarangiographiert. Die Beurteilung des Schweregrades einer begleitenden Herzinsuffizienz erfolgte nach der NYHA Klassifikation, der Ejektionsfraktion/Echokardiographie und dem NT-Pro-BNP/PRO-ANP. Desweiteren wurden Daten zu kardialen Risikofaktoren sowie zur medikamentösen Therapie erhoben. Dem klinischen Aufenthalt schloss sich ein Follow-up von 6, 12, 24, und 36 Monaten an.

Gruppeneinteilung:
Patienten mit instabiler Angina pectoris, NSTEMI und STEMI wurden retrospektiv der Gruppe Akutes Koronarsyndrom (ACS) zugeordnet. Patienten, bei denen eine koronare Ursache der linksthorakalen Beschwerden ausgeschlossen (mittels EKG, Labordiagnostik, ggf. Koronarangiographie u.a.) werden konnte, wurden der Gruppe Non ACS zugeteilt. Die Diagnosestellung erfolgte gemäß den Leitlinien „Akutes Koronarsyndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Hamm et al. 2004). Bei ST-Streckenhebungen von $\geq 0{,}1$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder $\geq 0{,}2$ mV in zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen oder neuaufgetretendem Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik wurde ein STEMI diagnostiziert. Bei Patienten mit fehlenden ST-Streckenhebungen im 12-Kanal-EKG aber positivem Troponin I/T im Verlauf wurde die Diagnose NSTEMI gestellt. Die Patienten, die sich ohne Elevation der ST-Strecken und/oder des Troponin aber rückschauend mit koronarangiographisch relevanter KHK vorstellten, wurden als instabile Angina pectoris bewertet.
Probanden mit STEMI wurden akut koronarangiographiert und falls möglich einer Reperfusionstherapie (Dilatation/Stent bzw. Bypass-OP) zugeführt. Alle anderen Patienten der Gruppe ACS erhielten jedoch spätestens innerhalb von 48 h eine invasive Herzkatheterdiagnostik. Alle Patienten der ACS-Gruppe wurden im Verlauf bei Abwesenheit von Kontraindiaktionen mit ACE-Hemmern, ß-Blockern, Statinen und einer adäquaten Antikoagulation (in der Regel ASS und Clopidogrel) versorgt.

Im Studienkollektiv war individuell ein unterschiedliches Zeitfenster zwischen Symptombeginn, bis zum ersten Arztkontakt, klinischer Aufnahme sowie zum Studieneinschluß festzustellen (siehe Tabelle 6). Daraus ergab sich, dass z.B. zum Einschlußzeitpunkt A Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer gemeinsam betrachtet

wurden. Um dieses Problem zu minimieren, wurde versucht, Patientengruppen mit ähnlicher Krankheitsdauer zusammenzufassen.

Das Studiengesamtkollektiv ließ sich von Symptombeginn bis Studieneinschluss in 3 Gruppen einteilen:

Gruppe I: -Studieneinschluß 1-4h nach Symptombeginn

Gruppe II:-Studieneinschluß 5-8h nach Symptombeginn

Gruppe III:- Studieneinschluß >/= 9h-24 Stunden nach Symptombeginn.

Tabelle 6: Zeitdauer Symptombeginn-1.Arztkontakt-Klinikaufnahme-Studieneinschluß
(n: Anzahl, x: Mittelwert, M: Median,s: Standardabweichung, p: U-Test nach Mann/Whithney)

	ACS	**Non-ACS**	**p**
Zeit von Symptombeginn bis 1. Arztkontakt (h:min)			
n	88	19	
x (+/-2s)	2:43 (+/-4:36)	2:47 (+/-6:06)	
M	2:00	2:15	0,816
2,5./97,5.Perzentile	0:03/8:00	0:00/11:00	
Zeit von Symptombeginn bis Klinikaufnahme (h:min)			
n	89	18	
x (+/-2s)	4:02 (+/-4:36)	4:00 (+/-6:44)	
M	3:00	3:22	0,950
2,5./97,5.Perzentile	0:35/9:30	1:00/10:45	
Zeit von Symptombeginn bis Studieneinschluß (h:min)			
n	90	17	
x (+/-2s)	6:02 (+/-5:12)	9:03 (+/-8:24)	
M	5:45	7:00	***0,030***
2,5/97,5.Perzentile	1:00/11:51	5:00/16:00	

Ereignisse:

Kardiovaskuläre Ereignisse während des primären Krankenhausaufenthaltes werden im folgendem als In Hospital Ereignisse bezeichnet. Ereignisse, welche nach der Entlassung registriert wurden, gelten als Follow up Ereignisse. Als Ereignisse zählten erneutes ACS (instabile Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI), Apoplex, kreislaufwirksame akute Herzrhythmusstörungen sowie Tod auf Grund einer kardiovaskulären Ursache. Diese Ereignisse galten als primärer Endpunkt.

Follow-up:
Das Follow-up erfolgte bis zum Eintritt des primären Endpunktes (definiertes kardiovaskuläres Ereignis) bzw. bis maximal 36 Monate nach primärer Entlassung. Hierbei wurden standardisierte Follow-up-Bögen (siehe Anhang) im Rahmen einer klinischen Visite verwendet. Sie wurden nach Bedarf durch Telefoninterviews mit den betreffenden Probanden und/oder deren behandelnden Hausärzten sowie durch Epikrisen bei Klinikaufenthalten ergänzt. Gegebenenfalls wurden bei der Visite zusätzliche Blutentnahmen durchgeführt.

Ethikvotum:
Die klinische Studie ist unter der Bezeichnung „Cardiac Care“ Registriernummer I HV 2/2002 bei der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern am 08.05.2003 registriert. Das Ethikvotum weist keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken aus. Die Untersuchungen waren beim „Kommunaler Schadensausgleich Berlin“ vom 09.04.2003 KSA 27610 Haftpflicht versichert. Die Patienten erhielten eine Patienteninformation sowie eine Patienteneinwilligung im Rahmen des Aufklärungsgespräches durch den behandelnden Arzt.

2.1.3. Einschlußkriterien

Patienten, die sich in der Rettungsstelle mit akuten linksthorakalen Schmerzen mit bis zu 24 h Dauer vorstellten, älter als 18 Jahre, geschäftsfähig waren und ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gaben, konnten eingeschlossen werden.

2.1.4. Ausschlußkriterien

Patienten, die jünger als 18 Jahre waren sowie Patienten deren Symptomatik länger als 24 Stunden bestand wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Schwangere, klinisch Gesunde, nicht geschäftsfähige Patienten und Patienten, die an Skelettmuskelmoypathien und chronischer Niereninsuffizienz litten nicht randomisiert.

2.2. Labormethoden

2.2.1. Messung von L-Arginin, ADMA und SDMA

Für die Laboruntersuchungen, die ausschließlich den Studienteil betrafen, wurden pro Untersuchungszeitpunkt 3ml Venenblut und 1ml Zitratblut erforderlich, wenn das komplette Untersuchungsspektrum abgearbeitet wurde. Dies war jedoch nicht immer der Fall. Das Untersuchungspektrum variierte von Zeitpunkt zu Zeitpunkt. Da die Untersuchungszeitpunkte mit den Routineabnahmen übereinstimmen, wurde auch bedingt durch den Einsatz von

Mikromethoden nur geringgradig mehr Blut abgenommen. Die zusätzliche erforderliche Blutmenge über alle Untersuchungszeitpunkte betrug maximal 25ml Blut. Darin sind bereits Untersuchungsmaterial für Wiederholungsuntersuchungen und Rückstellmuster berücksichtigt. Die Entnahmezeitpunkte sind in einer Pilotstudie , die 10 Patienten umfasste, optimiert worden. Die Bestimmungen der Laborparameter aus Serum bzw. Zitratplasma sind nach Abschluß der Patientenrekrutierung in einem Analyselauf durchgeführt worden. Venenblut bzw. Zitratblut wurde spätestens 2 Stunden nach der Entnahme zu Serum bzw. Plasma aufbereitet, in 1ml Protionen aliquotiert und bei -40°C bis zur Analytik eingefroren. Die Abarbeitung der Untersuchungen erfolgte nach den Angaben der Hersteller. Die Qualitätssicherung wurde nach den aktuellen Vorgaben der "Richtlinien der Bundesärztekammer" vorgenommen.

Die Bestimmung von L-Arginin, ADMA und SDMA erfolgte mittels Flüssigkeitschromatographie-Tandem Massenspektrometrie (HLC-Tandem-MS) im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die LC-Tandem-MS Verfahren gelten als Goldstandard. Die vorliegenden Untersuchungen sind mit diesem Verfahren erhoben worden. Die in der Arbeit angewandten Referenzbereiche sind an einer ausreichenden Zahl gesund erscheinender Probanden festgelegt worden.
Die Variationskoeffizienten der mitgeführten Qualitätskontrollen lagen dabei </= 5%.
Außerdem war die weitgehende Interferenzfreiheit des Verfahrens von Vorteil. Damit entsprach das LC-Tandem-MS-Verfahren sowohl den klinischen wie auch den wissenschaftlichen Anforderungen an einen Analyten.

Prinzip der HLC-Tandem-MS
Die Massenspektrometrie ist eine wichtige Methode in der analytischen Chemie. Mit der Massenspektrometrie kann die Zusammensetzung von Stoffgemischen und die Struktur chemischer Verbindungen auch in biologischen Proben untersucht werden. Die gute analytische Empfindlichkeit und die hohe Detektionsspezifität ermöglicht die Analyse aller im Körper vorkommenden Stoffe. Dabei gelingt auch der qualitative Nachweis und die quantitative Bestimmung sehr kleiner Substanzmengen.Voraussetzung ist eine entsprechende Probenvorbereitung, die den Einfluss der Probenmatrix minimiert. Das weitgehend automatisierte System von Probenvorbereitung, Flüssigkeitschromatographie und Tandem-MS ermöglicht Hochdurchsatzanalysen mit hoher Zuverlässigkeit und niedrigen Kosten.
L-Arginin, ADMA und SDMA werden zunächst butyliert und liegen dann als Ester vor. Vor Durchführung der Tandem-MS werden die Proben mittels HPLC aufgetrennt, um Matrixreste zu entfernen. In der Ionenquelle wird der Analyt durch Elektrospray-Ionisierung (ESI) ionisiert. Anschliessend entstehen durch Coulomb-Explosion kleinere Partikelgrössen. Im Quadrupol, dem ersten Massenfilter, werden die Ionen nach ihrem Masse/Ladungsverhältnis (m/Z)

getrennt. Dann gelangen die Ionen in eine mit Argon gefüllte Kollisionszelle und zerfallen nach Zusammenstoß mit den Argonmolekülen in spezifische Ionen. Diese Fragmente werden erneut im zweiten Massenfilter selektioniert und gescannt. Mittels „MultipleReactionMonitoring“ wird selektiv L-Arginin, ADMA und SDMA durch Übergang der Ionen m/z 231.3 zu m/z 70, m/z 259.3 zu m/z 214 und m/z 259.3 zu m/z 228 quantifiziert. Die Quantifizierung wird durch Zusatz eines internen deuterierten Standards (in unserem Fall d6-ADMA, d6-NMMA, d7-Arginin) erleichtert.
Die Bestimmung von L-Arginin, ADMA und SDMA wurde auf dem Varian L1200 MS/MS Massenpektrometer mit HPLC Varian ProStar Pumpen (66% Acetonnitril, 33% 0,1%ige Ameisensäure) realisiert. Berechnet wurden die Werte durch die Star Workstation. Bei Abweichungen der Kontrollergebnisse >20%von den Zielwerten bzw. Streuungen der Kontrollprobenwerte >20% wurde die Untersuchung wiederholt. Die Nachweisgrenze des verwendeten Assays liegt bei 0,05 µM ADMA und der day to day Variationskoeffizient betrug 3%.

Probenvorbereitung und Durchführung:
Für die Blutentnahme wurden 2,7 ml EDTA-Monovetten nach Zugabe von je 3µl einer 20 mM nor-NOHA-Lösung genutzt. Das Plasma wurde anschließend durch Zentrifugation gewonnen. Zunächst wurde die Stocklösung des internen Standards 1:1000 mit Methanol verdünnt. Anschließend wurden jeweils zu 100 µl des verdünnten Standards je 25µl Kalibrierlösung, Plasma oder QC-Lösung gegeben und mit der Brand Multipette in die Vertiefungen einer MultiScreen 96well-Filterplatte mit entsprechender 96 well-Unterplatte pipettiert. Die MultiScreen 96well-Platte wurde gemeinsam mit der Polypropylenplatte nun 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt und schließlich bei 2000 rpm in einer Plattenzentrifuge (Eppendorf Zentrifuge 5810R) für 15 min zentrifugiert. Nach Verdampfung der auf der Polypropylenplatte befindlichen Flüssigkeit (durch Lagern auf einem auf 75°C temperierten Heizblock) wurden dann je 100µl butanolische Salzsäure zugegeben und die Platte mit einer Abdeckmatte verschlossen. Die verschlossene Platte wurde dann für 30 min bei 65°C auf dem Heizblock gelagert und anschließend für 1 min bei 2500 rpm erneut zentrifugiert und die Abdeckmatte entfernt. Im nächsten Schritt musste nun die butanolische Salzsäure bei 75°C auf der Heizplatte verdampft werden. Nach dieser Aufbereitung konnten die Platten nach erneutem Verschluß mit einer Abdeckmatte bei -20°C bis zur Messung gelagert werden.
Unmittelbar vor der Messung erfolgte das Lösen der Analyten durch Zugabe von 100 µl Methanol/Wasser 50/50 (v/v), pH 5 in jede Vertiefung der 96well-Platten, welche dann mit Acetat-Klebefolie verschlossen 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt wurden. Die Proben wurden nun mit der Mehrkanalpipette auf eine neue 96well-Platte aufgebracht und 5 min bei 2000 rpm bei 4°C zentrigugiert.

2.2.2. Messung anderer Laborwerte

Die Messung aller anderen klinisch-chemischen sowie hämatologischen Analyte erfolgte mit zertifizierten Routinelabormethoden und validierten kommerziellen Kits im Institut für Laboratoriumsmedizin der Helios Kliniken Schwerin.

2.3. Statistische Analysen

Die Patientenergebnisse wurden in einer SPSS-Datei den klinischen Befunden, anamnestischen Angaben und den Entlassungsdiagnosen u.a. zugeordnet. Desweiteren wurden die statistischen Maßzahlen wie Mittelwerte, Streuungen, Mediane, Minimum/Maximum, 2,5./25./75/97,5. Perzentilen, Schiefe, Kurtosis ermittelt und die Verteilungsprüfung, Ausreißerprüfung durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich mit SPSS Version 12.0. Fehlende Daten wurden durch den Zeitreihen-Mittelwert ersetzt. Alle Untersuchungsdateien wurden auf Ausreisser geprüft. Neben der Statistischen Ausreisserprüfung wurden die Daten auch nach medizinischen Gesichtspunkten (z.B.Plausibilitätsprüfung anhand der Haupt-und Nebendiagnosen, der Einfluss-und Störgrössen u.a.) auf Ausreisser untersucht. Ausreisser sind aus den betreffenden Dateien eliminiert worden. Alle Dateien wurden auf Normalverteilung getestet. Hierfür wurde bei Stichproben unter 50 wurde der Test nach Shapiro-Wilk und bei größeren Gruppen der Test nach Kolmogorov-Smirnov genutzt. p-Werte wurden je nach Verteilung mittels T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test berechnet. Bei intervallskalierten und normalverteilten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson in den anderen Fällen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.
Die diagnostische Empfindlichkeit wurde aus dem Quotienten aus richtig positiven Fällen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Fällen berechnet. Die diagnostische Spezifität ergibt sich aus dem Quotienten aus richtig negativen Fällen und der Summe aus richtig negativen und falsch positiven Fällen.

2.4. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie hat einige Schwächen:
-Es handelt sich um eine 1-Center-Studie.
-Es wurde eine begrenze Zahl von Patienten ohne Kalkulation der Stichprobengrösse und der statistischen Power untersucht.
-Bei den Probanden handelt es sich überwiegend um ältere Männer und weniger Frauen. Somit sind nur eingeschränkte geschlechtsspezifische bzw. personifizierende Aussagen möglich.
-Es erfolgte keine Messung der Endothelzellfunktion.

2.5. Stärken der Studie:

Als Stärken diese Studie können genannt werden:

-Messung der Argininderivate mit dem Goldstandard HPLC-Tandem-MS

-Nutzung der mit dem Goldstandard erhobenen Normal-Referenz-und Vergleichsdaten

-Untersuchung eines breiten Biomarkerprofils

-Untersuchung der ADMA-Kinetik in der Akutphase des linksthorakalen Schmerzsyndroms

-Aussagekraft der Argininanalyte in der Differentialdiagnostik des linksthorakalem Schmerzsyndroms

-Verlaufsuntersuchung auf tagesrhythmische Schwankungen

-Betrachtung einer Vielzahl von Einfluss-und Störgrössen.

3. Ergebnisse

3.1. Gruppeneinteilung

3.1.1. ACS/NonACS

Insgesamt wurden 126 Patienten untersucht. 11 Patienten mussten jedoch u.a. wegen vorzeitigem Studienabbruchs ausgeschlossen werden.
Von den verbleibenden 115 Studienteilnehmern, konnten 90 der Gruppe ACS und 25 der Gruppe NonACS zugeordnet werden. 63 Patienten der Gruppe ACS litten an STEMI, 21 an NSTEMI und 6 Patienten an instabiler Angina pectoris.
In der Gruppe NonACS subsummierten sich eine Vielzahl unterschiedlicher Diagnosen: Schmerzen vertebrogener Genese (n=11), Hypertensive Krise (n=2), Refluxoesophagitis (n=1), Pleuritis (n=1), COPD als Erstdiagnose (n=1), somatoforme Funktionsstörung (n=1), fieberhafter Infekt mit unklarem Fokus (n=1), Hypothyreose mit V.a. Autoimmunthyreopathie (n=1) und permanentes Vorhofflimmern mit V.a. paroxysmale tachykarde Herzrhythmusstörung (n=1) als Entlassungsdiagnose. Bei 2 Studienteilnehmern konnte lediglich der koronarangiographische Ausschluß einer KHK sowie bei 3 Probanden der klinische Auschluß eines ACS (ohne Herzkatheteruntersuchung) gesichert werden.

3.1.2. In Hospital Ereignisse

Insgesamt konnten 16 kardiovaskulär bedingte In-Hospital-Ereignisse beobachtet werden. Alle InHospital-Ereignisse traten in der Gruppe ACS auf. Wir registrierten bei 5 Patienten ventrikuläre Tachykardien. Ein Patient erlitt einen kardiogenen Schock. 6 der Studienteilnehmer mussten reanimiert werden. 4 Patienten litten an akuter Herzinsuffizienz mit kardialem Lungenödem. Einer der Patienten mit Lungenödem verstarb.

3.1.3. Follow-up Ereignisse

Insgesamt konnten 35 Follow-up Ereignisse festgestellt werden. Der Großteil der Follow-up Ereignisse trat in der Gruppe ACS auf (n=34). Nur 1 Ereignis entsprechend einer Transistorisch-ischämischen Attacke wurde in der Gruppe NonACS beobachtet.
Die 34 Ereignisse der Gruppe ACS umfassten folgende Diagnosen:
-STEMI (n=6),
-NSTEMI (n=1),
-akute Linksherzdekompensation (n=2),

-instabile Angina pectoris mit angiographischem Nachweis eines Progresses der KHK (n=20),
-instabile Angina pectoris ohne angiographischem Nachweis eines Progresses der KHK (n=1),
-neuaufgetretene Herzrhythmusstörung (n=3)
-1Todesfall nach STEMI durch refraktären kardiogenen Schock.
Follow-up Ereignisse traten im Median nach 206 Tagen (25. Perzentile/75. Perzentile: 146/365d) auf. Bei 3 Probanden konnte leider kein Verlauf erhoben werden. Patienten ohne Follow-up Ereignis wurden im Median 903 Tage (25./75. Perzentile: 760/1032d) nachbeobachtet. Studienteilnehmer ohne Follow-up Ereignis verweilten im Median 6 Tage (25./75. Perzentile: 4/8d) und Probanden mit Follow-up Ereignis im Median 7 Tage (25./75. Perzentile: 5/8d) in der Klinik.

3.2. Baselinedaten

3.2.1. Baselinedaten ACS/NonACS

Tabelle 7 zeigt die anamnestisch erhobenen Baselinedaten der untersuchten Stichprobe im Überblick. Zwischen den Gruppen ACS/NonACS gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich des Anteils an männlichen Probanden (86 vs. 56%, p= 0,001) und älterer Probanden (64 vs. 56y, p=0,016). Die Probanden der ACS Gruppe waren also älter und häufiger männlichen Geschlechts. Es zeigte sich weiterhin ein nicht signifikanter Trend zu mehr Fettstoffwechselstörungen (35 vs. 13%, p=0,054), akuten Myokardinfarkten (12 vs. 0%, p=0,056) und bekannter KHK (22 vs 4%, p=0,048) in der Eigenanamnese der ACS Patienten. In-Hospital Ereignisse traten nur bei ACS Patienten auf (18 vs 0%, p=0,023). Follow-up Ereignisse waren bei ACS-Patienten ebenfalls signifikant häufiger zu beobachten(38 vs. 4%, p=0,001).
68% aller Probanden nahmen dauerhaft Medikamente ein. Bei den NonACS-Patienten überwog die Einnahme von Calciumantagonisten (10 vs. 29%, p=0,043). Hinsichtlich weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. BMI, Diabetes mellitus, Apoplex, arterielle Hypertonie, Alkoholkonsum, Raucherstatus) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7: Anamnestische Daten zum Einschlußzeitpunkt ACS/Non ACS (n:Anzahl, %: Prozent von ACS/NonACS, p T-Test/U-Test nach Mann/Whithney bzw. Chi-Quadrat nach Pearson /Likelihood-Quotient, Angaben Mediane und 25./75. Quartile bzw. Mittelwert +/- einfache Standardabweichung nach Verteilungstyp)

	ACS n=90	**Non ACS n=25**	**P**
Geschlecht (n male/%)	77 (86)	14 (56)	***0,001***
Alter (y)	64 (54/70)	56 (+/-12)	***0,016***
BMI (kg/qm)	27 (25/30)	27 (+/-4)	0,694
In-Hospital Ereignis (n/%)	16 (18)	0 (0)	***0,023***
Follow-up Ereignis (n/%)	34 (38)	1 (4)	***0,001***
Raucher (n/%)	34 (39)	10 (42)	0,888
Pack years	17 (0/30)	9 (0/23)	0,438
Regelmäßiger Alkoholkonsum (n/%)	27 (56)	11 (46)	0,230
Alkoholmenge/Woche (g)	0 (0/71)	0(0/175)	0,348
Arterieller Hypertonus (n/%)	57 (65)	13 (54)	0,471
KHK (n/%)	19 (22)	1 (4)	***0,048***
Z.n. AMI (n/%)	12 (14)	0 (0)	0,056
Z.n. Apoplex (n/%)	2 (2)	0 (0)	0,324
Diabetes mell. (n/%)	20 (23)	4 (17)	0,521
Fettstoffwechselstörung (n/%)	31 (35)	3 (13)	0,054
Dauermedikation (n/%)	61 (68)	17 (68)	0,781
CSE-Hemmer (n/%)	16 (19)	2 (8)	0,205
ß-Blocker (n/%)	13 (16)	3 (12)	0,651
Orale Nitrate (n/%)	6 (7)	2 (8)	0,862
ACE-Hemmer (n/%)	22 (27)	4 (16)	0,281
AT-1-Antagonisten (n/%)	11 (13)	2 (8)	0,479
Kalziumantagonisten (n/%)	10 (12)	7 (29)	***0,043***
Diuretika (n/%)	15 (18)	3 (12)	0,475

Im Aufnahmelabor konnten beim ACS signifikant höhere Werte für Leukozyten (10,3 vs. 8,0/nl, p=0,001), Kreatinin (85,50 vs. 77,63 µmol/l, p=0,003), ASAT (0,66 vs. 0,33 U/l, p=0,001), ALAT (0,50 vs. 0,41 U/l, p=0,019), Glucose (7,8 vs. 6,1 mmol/l, p=0,001) und für CK (4,87 vs. 1,60 U/l, p=0,001), CK-MB (0,60 vs. 0,29 U/l, p=0,001) und TNI (1,66 vs. 0,00 mg/l, p=0,001) sowie pro-ANP (155 vs. 57,25 fmol/ml) und pro-BNP (258 vs. 54,8 pg/ml) gemessen werden. NonACS Probanden wiesen höhere Quick-Werte (91 vs. 107%, p=0,001) auf. Keine Unterschiede ergaben sich bei Hämatokrit, Thrombozytenzahl, CRP und D-Dimeren (Tab. 8).

Tabelle 8: Laborergebnisse zum Einschlußzeitpunkt ACS/Non ACS (Angaben Mediane und 25./75. Quartile bzw. Mittelwert +/-einfache Standardabweichung nach Verteilungstyp, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test/U-Test nach Mann/Whithney)

	ACS n=90	**Non ACS n=25**	**P**
Hämatokrit (l/l)	41 (38/44)	41 (+/-3)	0,880
Leukozyten (Gpt/l)	10,3 (8,2/12,3)	8,0 (+/-2,8)	***0,001***
Thrombozyten (Gpt/l)	236 (+/-66)	232 (191/284)	0,970
Quick (%)	91 (73/102)	107 (99/112)	***0,001***
D-Dimere (µg/l)	186 (106/220)	144 (89/210)	0,273
Kreatinin (µmol/l)	85,50 (77,75/100,0)	77,63 (+/-13,12)	***0,003***
Glucose (mmol/l)	7,8 (6,8/10,8)	6,1 (5,3/7,1)	***0,001***
ASAT (µmol/l*s)	0,66 (0,37/1,42)	0,33 (0,25/0,43)	***0,001***
ALAT (µmol/l*s)	0,50 (0,35/0,75)	0,41 (0,22/0,55)	***0,019***
CK (U/l)	4,87 (2,20/12,87)	1,60 (0,87/2,87)	***0,001***
CK-MB (U/l)	0,60 (0,35/1,46)	0,29 (0,23/0,35)	***0,001***
TNT (µg/l)	1,66 (0,36/6,76)	0,001 (0,000/0,003)	***0,001***
Pro-BNP (pg/ml)	258,00 (101,2/656,25)	54,80 (42,64/110,33)	***0,001***
Pro-ANP (fmol/ml)	155,00 (103,20/250,75)	57,25 (46,70/92,90)	***0,001***
CRP (mg/l)	4,2 (1,9/8,4)	3,1 (1,4/16,73)	0,799

3.3.2. Baselinedaten In Hospital-Ereignisse

Zwischen den anamnestischen Angaben der Patienten mit und ohne In-Hospital Ereignis fanden sich von Ausnahmen abgesehen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 9). Anamnestisch dominierte bei den In Hospital-Ereignissen das ACS. Desweiteren war ein nicht signifikanter Trend von gehäuften arteriellen Hypertonien bei Patienten ohne In-Hospital Ereignis zu beobachten.

Im Aufnahmebasislabor fanden sich bei den Patienten mit In Hospital Ereignissen signifikant höhere Werte für Leukozyten (12,9 vs. 9,5/nl, p=0,031), Kreatinin (98,81 vs. 82,00µmol/l, p=0,043) und Glucose (9,6 vs. 7,1mmol/l, p=0,012). Alle weiteren Basis-Laborwerte (Hämatokrit, Thrombozyten, Quick, D-Dimere, ALAT, ASAT, CRP, TNI, CK, CK-MB, pro-ANP, pro-BNP) entsprachen einander (Tab.:10).

Tabelle 9: Anamnestische Daten zum Einschlußzeitpunkt In-Hospital Ereignis/Kein In-Hospital Ereignis (n:Anzahl, %: Prozent von In-Hospital Ereignis, p T-Test/U-Test nach Mann/Whithney bzw. Chi-Quadrat nach Pearson /Likelihood-Quotient, Angaben Mediane und 25./75. Quartile bzw. Mittelwert +/-einfache Standardabweichung nach Verteilungstyp)

	Mit In-Hospital Ereignis n=16	**ohne In-Hospital Ereignis n=99**	**p**
Geschlecht (n male /%)	14 (88)	77 (78)	0,375
Alter (y)	63 (+/-13)	63 (52/70)	0,663
BMI (kg/qm)	29 (+/-6)	27 (25/29)	0,361
ACS (n/%)	16 (100)	74 (75)	***0,023***
Follow-up Ereignis (n/%)	8 (50)	27 (27)	0,110
Raucher (n/%)	8 (40)	36 (38)	0,179
Pack years	5 (0/20)	10 (0/30)	0,647
Regelmäßiger Alkoholkonsum (n/%)	6 (38)	31 (33)	0,802
Alkoholmenge/Woche (g)	0 (0/125)	68 (0/75)	0,568
Arterieller Hypertonus (n/%)	7 (44)	63 (66)	0,053
KHK (n/%)	3 (18)	17 (18)	0,920
Z.n. AMI (n/%)	2 (13)	10 (10)	0,803
Z.n. Apoplex (n/%)	0 (0)	2 (2)	0,430
Diabetes mell. (n/%)	2 (13)	22 (23)	0,347
Fettstoffwechselstörung (n/%)	6 (38)	28 (29)	0,700
Dauermedikation (n/%)	11 (68)	67 (69)	0,860
CSE-Hemmer (n/%)	3 (19)	15 (16)	0,766
ß-Blocker (n/%)	2 (13)	14 (15)	0,778
Orale Nitrate (n/%)	1 (6)	7 (7)	0,873
ACE-Hemmer (n/%)	3 (19)	23 (25)	0,589
AT-1-Antagonisten (n/%)	4 (25)	9 (10)	0,084
Kalziumantagonisten (n/%)	3 (19)	14 (15)	0,734
Diuretika (n/%)	2 (13)	16 (17)	0,628

Tabelle 10: Laborergebnisse zum Einschlußzeitpunkt In-Hospital-Ereignis/Kein In-Hospital Ereignis (Angaben Mediane und 25./75. Quartile bzw. Mittelwert +/-einfache Standardabweichung nach Verteilungstyp, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test/U-Test nach Mann/Whithney)

	In-Hospital Ereignis n=16	**Kein In-Hospital Ereignis n=99**	**p**
Hämatokrit (l/l)	41 (+/-4)	41 (38/44)	0,898
Leukozyten (Gpt/l)	12,9 (+/-5,7)	9,5 (+/-2,7)	***0,031***
Thrombozyten (Gpt/l)	237 (+/-62)	238 (+/-74)	0,956
Quick (%)	83 (+/-22)	99 (82/107)	0,086
D-Dimere (µg/l)	199 (+/-47)	151 (102/215)	0,186
Kreatinin (µmol/l)	98,81 (+/-28,66)	82,00 (54,75/94,25)	***0,043***
Glucose (mmol/l)	9,6 (+/-2,2)	7,1 (6,2/9,1)	***0,012***
ASAT (µmol/l*s)	0,67 (0,40/1,17)	0,49 (0,30/0,97)	0,193
ALAT (µmol/l*s)	0,53 (0,45/0,85)	0,48 (0,32/0,70)	0,124
CK (U/l)	5,20 (2,16/15,86)	3,36 (1,42/9,12)	0,224
CK-MB (U/l)	0,67 (0,34/1,72)	0,44 (0,28/1,12)	0,181
TNT (µg/l)	1,43 (0,07/6,16)	0,57 (0,01/4,60)	0,223
Pro-BNP (pg/ml)	136,50 (45,90/483,25)	222,50 (65,00/640,50)	0,323
Pro-ANP (fmol/ml)	163,50 (95,68/431,75)	125,00 (74,85/228,00)	0,107
CRP (mg/l)	3,00 (1,4/10,4)	3,8 (1,9/8,9)	0,819

3.3.3. Baselinedaten: Follow-up Ereignisse

Anamnestisch dominierte bei Patienten mit Follow-up Ereignissen das ACS. Sie gehörten überwiegend dem männlichen Geschlecht an (siehe Tabelle 11). Alle übrigen Daten (Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholanamnese, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus, Hypertonie, Medikamenteneinnahme) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht.

Tabelle 11: Anamnestische Daten zum Einschlußzeitpunkt mit und ohne Follow-up Ereignis (n:Anzahl, %: Prozent von Follow-up Ereignis, p T-Test/U-Test nach Mann/Whithney bzw. Chi-Quadrat nach Pearson /Likelihood-Quotient, Angaben Mediane und 25./75. Quartile bzw. Mittelwert +/-einfache Standardabweichung nach Verteilungstyp)

	mitFollow-up Ereignis n=35	**ohne Follow-up Ereignis n=77**	**p**
Geschlecht (n male,%)	33 (94)	55 (71)	***0,006***
Alter (y)	63 (+/-10)	61 (+/-11)	0,276
BMI (kg/qm)	27 (26/30)	27 (25/30)	0,811
ACS (n,%)	34 (97)	53 (69)	***0,001***
In-Hospital Ereignis (n,%)	8 (23)	7 (9)	0,110
Regelmäßiger Raucher (n,%)	15 (46)	28 (37)	0,611
Pack years	20 (0/35)	10 (0/30)	0,300
Regelmäßiger Alkoholkonsum (n,%)	13 (41)	24 (32)	0,413
Alkoholmenge/Woche (g)	10 (0/150)	0 (0/75)	0,205
Arterieller Hypertonus (n,%)	24 (59)	45 (73)	0,470
KHK (n,%)	9 (12)	9 (27)	***0,026***
Z.n. AMI (n,%)	6 (18)	6 (8)	0,223
Z.n. Apoplex (n,%)	1 (3)	1 (1)	0,797
Diabetes mell. (n,%)	10 (30)	14 (18)	0,193
Fettstoffwechselstörung (n,%)	9 (27)	24 (32)	0,626
Dauermedikation (n,%)	26 (74)	49 (64)	0,380
CSE-Hemmer (n,%)	5 (15)	11 (15)	0,137
ß-Blocker (n,%)	8 (25)	8 (11)	0,125
Orale Nitrate (n,%)	3 (9)	4 (5)	0,324
ACE-Hemmer (n,%)	10 (31)	15 (21)	0,474
AT-1-Antagonisten (n,%)	6 (19)	7 (10)	0,301
Kalziumantagonisten (n,%)	4 (13)	12 (16)	0,675
Diuretika (n,%)	7 (22)	11 (15)	0,404

Studienteilnehmer mit Follow-up Ereignis wiesen im Aufnahme-Basislabor signifikant höhere Kreatinin- (87 vs. 84µmol/l, p=0,023), Glucose-Werte (9,3 vs. 7,1mmol/l, p=0,004) und pro-ANP-Werte (173 vs. 117,15 fmol/ml) auf. Ein Trend höherer Wertelagen deutete sich bei Patienten mit Follow-up Ereignis für die ALAT, TNI und die D-Dimere an. Leukozyten/Thrombozyten, Hämatokritwert, ASAT, CK, CK-MB, pro-BNP und CRP entsprachen einander (Tab.:12).

Tabelle 12: Laborergebnisse zum Einschlußzeitpunkt mit und ohne Follow-up Ereignis
(Angaben Mediane und 25./75. Quartile bzw. Mittelwert +/-einfache Standardabweichung nach Verteilungstyp, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test/U-Test nach Mann/Whithney)

	Mit Follow up Ereignis n=35	**ohne Follow-up Ereignis n=77**	**p**
Hämatokrit (l/l)	41 (+/-4)	41 (38/44)	0,605
Leukozyten (Gpt/l)	10,5 (+/-3)	9,4 (7,3/11,0)	0,215
Thrombozyten (Gpt/l)	233 (+/-64)	232 (191/272)	0,926
Quick (%)	87 (+/-20)	100 (82/107)	0,104
D-Dimere (µg/l)	192 (139/224)	142 (92/217)	0,071
Kreatinin (µmol/l)	87 (81/99)	84 (+/-19)	***0,023***
Glucose (mmol/l)	9,3 (7,0/11,4)	7,1 (6,2/8,4)	***0,004***
ASAT (µmol/l*s)	0,64 (0,41/0,91)	0,44 (0,29/1,04)	0,124
ALAT (µmol/l*s)	0,55 (0,39/0,84)	0,47 (0,30/0,69)	0,062
CK (U/l)	4,2 (2,3/7,9)	3,3 (1,3/12,2)	0,240
CK-MB (U/l)	0,60 (0,37/0,94)	0,44 (0,26/1,47)	0,262
TNT (µg/l)	1,14 (0,38/4,20)	0,40 (0,00/6,31)	0,073
Pro-BNP (pg/ml)	339,00 (87,30/735,50	157,50 (52,73/499,93)	0,155
Pro-ANP (fmol/ml)	173,00 (114,50/252,00)	117,15 (65,38/229,25)	***0,010***
CRP (mg/l)	2,95 (1,70/7,35)	3,85 (1,88/9,05)	0,729

3.3.4. Korrelationen im Gesamtkollektiv (ACS plus NonACS) zum Einschlußzeitpunkt

Signifikant positive Korrelationen ergaben sich zwischen L-Arginin und ADMA bzw. der L-Arginin/ADMA Ratio (Tab.13).
ADMA korreliert darüberhinaus signifikant positiv mit SDMA und der ADMA/SDMA-Ratio und negativ mit der L-Arginin/ADMA Ratio. Darüberhinaus bestand eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem SDMA und der ADMA/SDMA-Ratio.
Eine Altersabhängigkeit zeigten lediglich die SDMA Werte und die ADMA/SDMA Ratio, nicht aber das L-Arginin, ADMA und die L-Arginin/ADMA Ratio. Ältere Probanden wiesen demnach höhere Werte für SDMA bzw. die ADMA/SDMA Ratio auf. Ein Geschlechtseinfluss war nicht feststellbar.
Eine bemerkenswerte Korrelation ergab sich zwischen Kreatinin und SDMA und der ADMA/SDMA-Ratio. Steigende SDMA-Werte bzw. ADMA/SDMA-Ratios waren also mit zunehmenden Kreatininwerten also einer sich ausprägenden Niereninsuffizienz vergesellschaftet. Patienten mit Follow up Ereignis zeigten bei Einschluß höhere L-Arginin Werte.
Auffällig war auch die positive Beziehung von TZW (Quick) und L-Arginin Werten sowie der L-Arginin/ADMA Ratio. Beim Fibrinogen bestand desweitetren eine positive Korrelation zum SDMA.
Ein Trend fallender L-Arginin bzw. SDMA Werte ist mit steigenden ASAT, CK und CK-MB-Aktivitäten verbunden. Bei letzteren wird die Signifikanzschwelle überschritten.

Auch ist zwischen CRP und ADMA bzw.SDMA ein positiver Trend feststellbar, der jedoch statistisch nicht zu sichern war. Beim ADMA konnte eine negative Beziehung zum TNFalpha und zum TNT, eine positive Korrelation zum NT-ProBNP sowie ProANP gesichert werden. Bei SDMA war letzteres Verhalten deutlicher ausgeprägt.
Beim Hämatokrit, den Triglyceriden und dem BMI ergab sich lediglich zur ADMA/SDMA-Ratio eine statistisch sicherbare Korrelation.
Alle übrigen klinischen Parameter (Blutdruck, BMI, Diagnosegruppe, NYHA, Ejektionsfraktion) wie auch die Analyte: IL6, IL10, Neopterin, D-Dimere, Laktat, Cholesterin, HDL/LDL-Cholesterin, Triglyceride u.a. zeigten keinerlei Beziehungen zu den untersuchten Analyten: L-Arginin, ADMA, SDMA bzw. der L-Arginin/ADMA Ratio und der ADMA/SDMA-Ratio.

Tabelle 13: Korrelationen im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt A; r: Korrelationskoeffizient, p: Signifikanz, Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. * nach KendallsTau

	L-Arginin **r/p**	**ADMA** **r/p**	**SDMA** **r/p**	**Arginin/ ADMA Ratio** **r/p**	**ADMA/ SDMA Ratio** **r/p**
L-Arginin	-	0,250/ **0,007**	0,103/ 0,272	0,856/ **0,001**	0,074/ 0,434
ADMA	0,250/ **0,007**	-	0,477/ **0,001**	-0,250/ **0,008**	0,276/ **0,003**
SDMA	0,103/ 0,272	0,477/ **0,001**	-	-0,123/ 0,197	-0,653/ **0,003**
Arginin/ ADMA Ratio	0,856/ **0,001**	-0,250/ **0,008**	-0,123/ 0,197	-	-0,084/ 0,377
ADMA/ SDMA Ratio	0,074/ 0,434	0,276/ **0,003**	-0,653/ **0,001**	-0,086/ 0,363	-
Hämatokrit	0,103/ 0,272	0,112/ 0,235	-0,055/ 0,557	0,093/ 0,344	0,229/ **0,018**
Quick	0,240/ **0,010**	0,128/ 0,171	-0,038/ 0,686	0,201/ **0,040**	0,156/ 0,095
Kreatinin	0,077/ 0,415	0,109/ 0,247	0,458/ **0,001**	0,005/ 0,956	0,328/ **0,001**
CK	-0,193/ **0,039**	-0,162/ 0,084	-0,159/ 0,090	-0,112/ 0,241	0,093/ 0,321
CK-MB	-0,217/ **0,020**	-0,181/ 0,053	-0,191/ **0,041**	-0,127/ 0,186	0,100/ 0,300
TNT	-0,151/ 0,107	-0,188/ **0,044**	-0,174/ 0,062	-0,061/ 0,532	0,149/ 0,136
TNFalpha	0,008 0,941	-0,206 **0,042**	0,032 0,755	-0,166 0,115	0,186 0,077
NT-ProBNP	0,221 0,170	0,341 **0,031**	0,613 **0,001**	0,020 0,901	-0,337 **0,034**
ProANP	0,255 0,113	0,393 **0,012**	0,633 **0,001**	0,035 0,832	-0,351 **0,027**
Triglyceride	0,001 1,00	0,087 0,489	-0,148 0,240	-0,048 0,702	0,283 **0,023**
Fibrinogen	0,096 0,399	0,180 0,109	0,282 **0,011**	0,011 0,924	-0,112 0,321
TNI	-0,161 0,099	-0.195 **0,045**	0,177 0,070	-0,183 0,065	0,063 0,518
Alter	0,057/ 0,542	0,099/ 0,291	0,333/ **0,001**	0,006/ 0,947	-0,287/ **0,002**
BMI	-0,023/ 0,807	0,094/ 0,324	-0,104/ 0,274	-0,052/ 0,590	0,191/ **0,043**
Follow up Ereignis*	0,170/ **0,025**	0,096/ 0,216	-0,031/ 0,692	0,111/ 0,145	0,128/ 0,092

3.3.5. Korrelationen bei ACS bzw. NonACS-Patienten der Argininanalyte zu ausgewählten klinischen Parametern und Analyten bei Studieneinschluss

Bei ACS-Patienten konnte eine statistisch gesicherte positive Korrelation zwischen L-Arginin und ADMA bzw. der L-Arginin/ADMA-Ratio sowie zwischen ADMA und SDMA bzw. der ADMA/SDMA-Ratio nachgewiesen werden (Tab.14).
Eine positive Beziehung ergab sich auch zwischen dem L-Arginin und dem TZW. Bei den D-Dimeren fand sich eine Korrelation zum L-Arginin bzw. der L-Arginin/ADMA-Ratio. Ein reziprokes Verhalten konnte zwischen L-Arginin und CK, CK-MB dem TNI sowie TNFalpha beobachtet werden. D.h. mit steigenden L-Argininwerten waren absinkende Werte der vorgenannten Analyte festzustellen.
Auch beim ADMA waren negative Korrelationen zur CK-MB, TNI/T und TNFalpha zu beobachten. Dem stehen hochsignifikante positive Beziehungen von ADMA, SDMA und ADMA/SDMA-Ratio zum NT-ProBNP, ProANP und Homocystein gegenüber. Hier sind steigende ADMA-Werte mit zunehmenden Wertelagen der vorbeschriebenen Analyte verknüpft.
Beim SDMA und der ADMA/SDMA-Ratio zeigen sich schon die bekannten positiven Beziehungen zum Kreatinin und zum Alter, des Weiteren zum Neopterin, insbesondere aber zum NT-ProBNP/ProANP, Homocystein und Fibrinogen. SDMA wie auch das ADMA qualifiziert sich damit als ein unabhängiger Risikofaktor für eine kardiale Dysfunktion. Mit abnehmendem Gewicht war ein SDMA-ADMA/SDMA-Ratio-Anstieg zu beobachten.
Lediglich beim Hämatokrit, Körpergewicht, BMI, Cholesterin und Triglyzeriden fand sich eine statistisch sicherbare positive Beziehung zur ADMA/SDMA-Ratio. Die L-Arginin/ADMA-Ratio wies ausserdem eine starke Korrelation zum LDL-Cholesterin auf.
Bei allen übrigen klinischen Parametern und Analyten konnte keine Beziehung zu den Argininderivaten gesichert werden: Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Glukose, ASAT, ALAT, CRP, IL6, IL10, Laktat, Cholesterin, HDL/LDL-Cholesterin,Triglyzeride, RR-systol./diastol., NYHA, Ejektionsfraktion, Geschlecht, Grösse und BMI.

Tabelle 14: Ausgewählte Korrelationen bei ACS-Patienten, signifikante Korrelationen hervorgehoben

	Arginin r/p	**ADMA r/p**	**SDMA r/p**	**Arginin/ADMA-Ratio r/p**	**ADMA/SDMA-Ratio r/p**
L-Arginin	-	0,301 **0,005**	0,150 0,166	0,870 **0,001**	0,051 0,639
ADMA	0,301 **0,005**	-	0,479 **0,001**	-0,172 0,110	0,244 **0,023**
SDMA	0,150 0,166	0,479 **0,001**	-	-0,075 0,491	-0,667 **0,001**
Arginin/ADMA-Ratio	0,870 **0,001**	-0,172 0,110	0,075 0,491	-	-0,153 0,467
ADMA/SDMA-Ratio	0,051 0,639	0,244 **0,023**	-0,667 **0,001**	-0,075 0,489	-
HK	0,162 0,146	0,206 0,063	-0,117 0,294	0,096 0,391	0,296 **0,007**
TZW(Quick)	0,317 **0,004**	0,180 0,111	-0,091 0,421	0,255 0,951	0,287 **0,010**
Creatinin	0,089 0,423	0,203 0,064	0,535 **0,001**	-0,015 0,895	-0,336 **0,002**
CK	-0,210 0,053	-0,177 0,103	-0,177 0,103	-0,126 0,249	0,107 0,328
CK-MB	-0,232 **0,032**	-0,210 **0,052**	-0,202 0,062	-0,133 0,222	0,096 0,380
TNT	-0,165 0,133	-0,213 **0,052**	-0,195 0,075	-0,061 0,581	0,069 0,531
Alter	0,072 0,507	0,090 0,406	0,459 **0,001**	0,037 0,735	-0,456 **0,001**
Gewicht	-0,017 0,874	-0,009 0,932	-0,213 **0,048**	0,010 0,929	0,249 **0,020**
BMI	-0.030 0,784	0,070 0,521	-0,141 0,196	-0,046 0,673	0,214 **0,048**
TNFalpha	-0,338 **0,010**	-0,363 **0,010**	-0,032 0,780	-0,197 0,084	-0,165 0,148
Neopterin	0,060 0,583	0,188 0,084	0,358 **0,010**	0,102 0,402	-0,166 0,128
NT-ProBNP	0,209 0,250	0,330 0,065	0,664 **0,001**	0,023 0,901	-0,439 **0,012**
ProANP	0,245 0,176	0,361 **0,042**	0,641 **0,001**	0,048 0,793	-0,404 **0,022**
D-Dimere	0,265 **0,053**	-0,111 0,425	0,083 0,548	0,336 **0,013**	-0,163 0,238
Cholesterin	0,160 0,273	0,047 0,747	-0,227 0,116	0,192 0,186	0,291 **0,043**
LDL-Cholesterin	0,245 0,089	0,037 0,803	-0,170 0,243	0,320 **0,025**	0,174 0,233
Triglyceride	-0,021 0.886	0.099 0.505	-0,138 0,350	-0,083 0,575	0,288 **0,047**
Homocystein	-0,025 0,884	0,355 **0,029**	0,342 **0,036**	-0,193 0,246	-0,079 0,639
Fibrinogen	0,136 0,285	0,195 0,122	0,311 **0,012**	0,044 0,731	-0,139 0,275
TNI (Abbott)	-0,294 **0,006**	-0,272 **0,011**	0,053 0,626	0,167 0,124	-0,174 0,108

Bei NonACS-Patienten (Tab.15) konnte die beim ACS gefundene Beziehung zwischen ADMA und SDMA bestätigt werden. Analoge Verhältnisse bestehen zur L-Arginin/ADMA-Ratio sowie der ADMA/SDMA-Ratio. Das L-Arginin und die L-Arginin/ADMA-Ratio verhalten sich kongruent. Demgegenüber waren sinkende L-Arginin-Werte mit steigenden SDMA-Werten verknüpft. Ein korrelatives Verhalten von L-Arginin zum ADMA wie bei den ACS-Patienten konnte hier nicht nachgewiesen werden. Beim L-Arginin bzw. der L-Arginin/ADMA-Ratio fiel lediglich die negative Beziehung zu den Thrombozyten, und zum IL6 auf.
Beim ADMA bzw. der ADMA/SDMA-Ratio war die negative Korrelation zum Kreatinin und bei ersteren zur CK bemerkenswert.
SDMA zeigte eine negative Beziehung zur Glukose. Im Gegensatz zur positiven Korrelation von SDMA zum Homocystein bei ACS-Patienten, fiel bei NonACS-Patienten diese Beziehung negativ aus. Lediglich beim HDL-Cholesterin war die negative Beziehung zur L-Arginin/ADMA-Ratio und die positive zum Homocystein beachtenswert.
Ansonsten waren keine korrelativen Beziehungen zu den übrigen untersuchten Parametern und Analyten festzustellen: Hämatokrit, Leukozyten, TZW, D-Dimere, Fibrinogen, ASAT, ALAT,CK-MB,TNI, TNT, CRP, TNFalpha, IL10, Neopterin, NT-PRO-BNP, PRO-ANP, Laktat, Cholesterin, HDL/LDL-Cholesterin,Triglyceride, Alter, Geschlecht, Körpergrösse, Körpergewicht, RR systol./diastol., NYHA, Ejektionsfraktio u.a.
Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich das Korrelationsmuster bei ACS-Patienten deutlich von dem der NonACS-Patienten unterscheidet. Die positiven und negativen Korrelationen von L-Arginin, ADMA,SDMA der ACS-Patienten zu den pathogenetisch bedeutsamen inflammatorischen, neurohormonalen, hämostaseologischen sowie den Nekroseparametern und denen der kardialen Dysfunktion unterscheiden sich signifikant von denen der NonACS-Gruppe. Damit tragen die Parameter L-Arginin, ADMA, SDMA entscheidend zur Diskrimination beider Gruppen bei.

Tabelle 15: Ausgewählte Korrelationen bei Non-ACS-Patienten, signifikante Korrelationen hervorgehoben

	L-Arginin **r/p**	**ADMA** **r/p**	**SDMA** **r/p**	**Arginin/ADMA-Ratio** **r/p**	**ADMA/SDMA-Ratio** **r/p**
L-Arginin	-	-0,119 0,572	-0,413 **0,040**	0,710 **0,001**	0,314 0,127
ADMA	-0,119 0,572	-	0,483 **0,015**	0,754 **0,001**	0,425 **0,034**
SDMA	-0,413 **0,040**	0,483 **0,015**	-	-0,520 **0,008**	0,574 **0,003**
L-Arginin/ADMA	0,710 **0,001**	0,754 **0,001**	-0,520 **0,008**	-	-0,153 0,467
ADMA/SDMA	0,314 0,127	0,425 **0,034**	0,574 **0,003**	-0,153 0,467	-
Thrombozyten	-0,403 **0,046**	0,271 0,190	0,300 0,144	-0,429 **0,032**	-0,086 0,683
Kreatinin	-0,101 0,640	-0,435 **0,034**	0,013 0,953	0,258 0,224	-0,437 **0,033**
Glukose	0,227 0,309	-0,210 0,348	-0,516 **0,014**	0,300 0,161	0,324 0,141
CK	-0,031 0,883	-0,443 **0,027**	-0,231 0,267	0,321 0,118	-0,206 0,322
IL 6	0,514 **0,035**	-0,004 0,989	0,136 0,603	0,455 0,067	-0,141 0,589
HDL-Cholesterin	-0,451 0,079	0,154 0,569	0,303 0,254	-0,538 **0,032**	-0,157 0,562
Homocystein	0,261 0,367	-0,184 0,526	-0,631 **0,016**	0,546 0,043	0,376 0,185

3.4. Vergleiche von L-Arginin, ADMA, SDMA, L-Arginin/ADMA-Ratio und ADMA/SDMA-Ratio zwischen den Patientengruppen im Verlauf der Akutphase

3.4.1. Vergleich ACS vs. NonACS im Verlauf der Akutphase

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ACS vs. Non-ACS (Tab.:16/17) zeigt sich nur für L-Arginin (176,65 vs. 151,54 µmol/l, p=0,001) und die L-Arginin/ADMA-Ratio (364,35 vs. 360,98, p=0,018) am Entlassungszeitpunkt F. ADMA zeigte bei den ACS-Patienten zum Entlassungszeitpunkt F ebenfalls einen Trend höherer Werte auf (0,48 vs. 0,46 µmol/l und p=0,083). Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Analoges gilt für das SDMA, die L-Arginin/ADMA Ratio und die ADMA/SDMA Ratio. Die Ergebnisdifferenzen sind jedoch ausgesprochen gering, so dass eine klinische Relevanz bezweifelt werden muss.

Tabelle 16: Vergleich L-Arginin, ADMA und SDMA ACS vs. Non ACS (in µmol/l, n: Anzahl, Angaben Mittelwert mit 2-facher Standardabweichung bzw. Median mit 2,5./97,5. Perzentile; N: Normalverteilung, nn: keine Normalverteilung, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test bzw. U-Test nach Mann/Withney)

t (n ACS/NonACS)	ACS	Non ACS	p
L-Arginin A (89/25)	123,02 (40,78/205,26) N	124,19 (76,37/172,01) N	0,857
L-Arginin B (89/25)	140,63 (61,47/219,79) N	147,84 (68,10/227,58) N	0,423
L-Arginin C (90/25)	133,05 (71,34/204,43) nn	137,24 (72,92/201,56) N	0,818
L-Arginin D (89/25)	133,90 (70,93/228,05) nn	146,90 (82,00/211,80) N	0,239
L-Arginin E (89/22)	164,36 (104,88/223,84) N	166,44 (120,00/197,00) nn	0,504
L-Arginin F (88/25)	176,65 (123,45/267,20) nn	151,54 (87,00/184,10) nn	***0,001***
ADMA A (89/25)	0,44 (0,26/0,62) N	0,44 (0,26/0,62) N	0,826
ADMA B (90/24)	0,48 (0,25/0,73) nn	0,48 (0,28/0,68) N	0,911
ADMA C (88/25)	0,49 (0,31/0,67) N	0,49 (0,29/0,69) N	0,968
ADMA D (90/23)	0,49 (0,33/0,75) nn	0,49 (0,41/0,57) N	0,935
ADMA E (87/23)	0,46 (0,31/0,64) nn	0,46 (0,26/0,53) nn	0,555
ADMA F (88/23)	0,48 (0,34/0,63) nn	0,46 (0,34/0,58) N	0,083
SDMA A (86/25)	0,36 (0,20/0,52) N	0,37 (0,21/0,52) N	0,567
SDMA B (88/25)	0,39 (0,24/0,65) nn	0,45 (0,21/0,69) N	0,089
SDMA C (86/25)	0,38 (0,22/0,62) nn	0,35 (0,19/0,51) N	0,057
SDMA D (87/25)	0,38 (0,18/0,58) N	0,36 (0,18/0,54) N	0,411
SDMA E (87/24)	0,36 (0,22/0,59) nn	0,33 (0,21/0,45) N	0,114
SDMA F (87/24)	0,37 (0,23/0,60) nn	0,36 (0,27/0,40) nn	0,145

Tabelle 17: Vergleich L-Arginin/ADMA-Ratio bzw. ADMA/SDMA-Ratio für ACS vs. Non-ACS (n: Anzahl, Angaben Mittelwert mit 2-facher Standardabweichung bzw. Median mit 2,5./97,5. Perzentile; N: Normalverteilung, nn: keine Normalverteilung, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test bzw. U-Test nach Mann/Withney)

t (n ACS/Non-ACS)	ACS	Non-ACS	p
L-Arginin/ADMA-Ratio			
A (89/24)	280,89 (115,01/446,77) N	285,08 (135,70/434,46) N	0,813
B (90/25)	305,71 (115,79/495,63) N	304,08 (158,62/449,54) N	0,927
C (89/25)	276,00 (147,38/404,62) N	293,88 (97,00/490,76) N	0,282
D (90/25)	275,64 (136,46/448,06) nn	301,31 (167,89/434,73) N	0,241
E (86/25)	366,38 (203,37/507,74) nn	375,08 (216,00/534,16) N	0,436
F (87/23)	364,35 (219,41/564,05) nn	360,98 (197,73/425,00) nn	***0,018***
ADMA/SDMA-Ratio			
A (90/25)	1,25 (0,63/1,97) N	1,24 (0,72/1,76) N	0,885
B (89/25)	1,19 (0,65/1,73) N	1,13 (0,73/1,53) N	0,221
C (88/25)	1,26 (0,75/1,95) nn	1,45 (0,67/2,23) N	0,065
D (88/25)	1,35 (0,57/2,13) N	1,43 (0,81/2,05) N	0,333
E (90/23)	1,28 (0,77/2,01) nn	1,37 (0,87/1,87) N	0,311
F (89/24)	1,31 (0,78/2,17) nn	1,31 (0,97/1,77) nn	0,717

Das Studiengesamtkollektiv ließ sich von Symptombeginn bis Studieneinschluss in 3 Gruppen einteilen:

Gruppe I: -Studieneinschluß 1-4h nach Symptombeginn

Gruppe II:-Studieneinschluß 5-8h nach Symptombeginn

Gruppe III:- Studieneinschluß >/= 9h-24 Stunden nach Symptombeginn.

ACS-Patienten, die 5-8h nach Symptombeginn in die Studie eingeschlossen wurden, unterscheiden sich hinsichtlich der L-Arginin-, ADMA- und SDMA-Konzentrationen nicht vom NonACS-Kollektiv. Eine Ausnahme bilden lediglich die höhreren L-Arginin-Werte der ACS-Gruppe bei Entlassung (Zeitpunkt F). Analog verhalten sich die Patienten mit Einschluß >/=9h-24 Stunden nach Symptombeginn.

In der Gruppe Studieneinschluß 1-4h nach Symptombeginn war auf Grund zu geringer Patientenanzahl im NonACS-Kollektiv eine vergleichende Betrachtung nicht möglich. Die ausführliche Darstellung kann den entsprechenden Tabellen des Anhanges (Abschnitt 12.2. Tab. 6A-C) entnommen werden.

3.4.2. Vergleiche Patientenergebnisse mit und ohne In-Hospital Ereignis

In Tabelle 18 und 19 sind die statistischen Masszahlen/Signifikanzteste für Patienten mit und ohne In-Hospital Ereignis dargestellt. Nur für SDMA zum Zeitpunkt C werden signifikant höhere Werte bei Patienten mit In-Hospital-Ereignis beobachtet (0,46 µmol/l vs. 0,37µmol/l, p=0,014). L-Arginin- und ADMA-Konzentrationen sowie L-Arginin/ADMA-Ratio und ADMA/SDMA-Ratio unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht. Lediglich zum Zeitpunkt D deutet sich ein Trend höherer L-Arginin/ADMA Ratios bei Patienten ohne In-Hospital-Ereignis an (259,61 vs. 282,58, p=0,096).

Tabelle 18: Vergleich L-Arginin, ADMA und SDMA mit vs. ohne In-Hospital-Ereignis (in µmol/l, n: Anzahl, Angaben Mittelwert mit 2-facher Standardabweichung bzw. Median mit 2,5./97,5. Perzentile; N: Normalverteilung, nn: keine Normalverteilung, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test bzw. U-Test nach Mann/Withney)

t (n Ereignis/kein Ereignis)	In-Hospital-Ereignis	Kein In-Hospital-Ereignis	p
L-Arginin A (16/97)	130,13 (20,93/239,33) N	122,08 (53,18/191,70) N	0,422
L-Arginin B (16/96)	144,40 (30,90/178,20) nn	142,51 (64,65/220,37) N	0,794
L-Arginin C (16/97)	135,78 (89,80/181,76) N	134,20 (69,74/198,66) N	0,847
L-Arginin D (16/96)	134,26 (60,20/208,32) N	141,40 (72,20/210,60) N	0,440
L-Arginin E (15/98)	165,32 (106,30/224,34) N	167,83 (104,43/227,20) nn	0,605
L-Arginin F (16/95)	182,67 (108,29/257,05) N	176,65 (101,20/255,80) nn	0,648
ADMA A (16/97)	0,43 (0,25/0,61) N	0,43 (0,30/0,62) nn	0,764
ADMA B (16/94)	0,48 (0,34/0,62) N	0,48 (0,31/0,68) nn	0,892
ADMA C (16/97)	0,52 (0,26/0,78) N	0,49 (0,31/0,67) N	0,225
ADMA D (16/96)	0,51 (0,33/0,69) N	0,49 (0,33/0,75) nn	0,368
ADMA E (16/94)	0,46 (0,30/0,62) N	0,46 (0,30/0,61) nn	0,648
ADMA F (15/96)	0,50 (0,42/0,58) N	0,48 (0,33/0,62) nn	0,116
SDMA A (16/98)	0,38 (0,22/0,54) N	0,35 (0,20/0,67) nn	0,283
SDMA B (16/97)	0,45 (0,17/0,73) N	0,39 (0,24/0,65) nn	0,286
SDMA C (16/95)	0,46 (0,20/0,72) N	0,37 (0,21/0,53) N	***0,014***
SDMA D (16/95)	0,41 (0,15/0,67) N	0,36 (0,22/0,55) nn	0,139
SDMA E (15/96)	0,33 (0,15/0,51) N	0,36 (0,22/0,58) nn	0,195
SDMA F (16/96)	0,38 (0,18/0,58) N	0,37 (0,23/0,59) nn	0,439

Tabelle 19: Vergleich L-Arginin/ADMA-Ratio bzw. ADMA/SDMA-Ratio In-Hospital-Ereignis vs. kein In-Hospital-Ereignis (n: Anzahl, Angaben Mittelwert mit 2-facher Standardabweichung bzw. Median mit 2,5./97,5. Perzentile; N: Normalverteilung, nn: keine Normalverteilung, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test bzw. U-Test nach Mann/Withney)

t (n InHospital Ereignis/kein InHospital Ereignis)	**InHospital Ereignis**	**Kein InHospital Ereignis**	**p**
L-Arginin/ADMA-Ratio			
A (16/98)	274,72 (126,18/423,26) N	284,98 (116,32/453,64) N	0,648
B (16/99)	278,52 (89,60/467,44) N	309,69 (131,01/488,37) N	0,201
C (16/98)	267,52 (166,40/368,64) N	281,59 (131,39/431,79) N	0,472
D (16/99)	259,61 (102,09/417,13) N	282,58 (139,01/446,97) nn	0,096
E (15/99)	351,03 (152,27/549,79) N	366,37 (206,77/522,88) nn	0,129
F (16/95)	362,12 (222,16/502,08) N	364,35 (209,88/559,35) nn	0,652
ADMA/SDMA-Ratio			
A (16/99)	1,18 (0,64/1,72) N	1,26 (0,66/1,86) N	0,368
B (16/98)	1,15 (0,59/1,71) N	1,18 (0,68/1,68) N	0,610
C (16/98)	1,18 (0,62/1,74) N	1,27 (0,74/2,21) nn	0,123
D (16/99)	1,38 (0,14/2,42) N	1,32 (0,74/2,41) nn	0,849
E (16/98)	1,36 (0,58/2,14) N	1,28 (0,82/2,04) nn	0,548
F (16/98)	1,39 (0,67/2,11) N	1,31 (0,78/2,09) nn	0,838

3.4.3. Vergleiche Patientenergebnisse mit und ohne Follow-up Ereignis

Die Tabellen 20 und 21 veranschaulichen die Vergleiche bei Patienten mit und ohne Follow-up Ereignis. Lediglich an Patienten mit Follow up Ereignis werden zum Zeitpunkt F signifikant höhere L-Arginin Werte (186,74µmol/l vs. 176,65, p=0,042) beobachtet. Probanden ohne Follow-up Ereignis zeigen zum Zeitpunkt B signifikant höhere SDMA-Werte als Patienten mit Follow up Ereignis (0,37 vs. 0,41µmol/l, p=0,012). Weitere signifikante Unterschiede finden sich nicht.

Tabelle 20: Vergleich L-Arginin, ADMA und SDMA Follow-up Ereignis vs. kein Follow up Ereignis (n: Anzahl, Angaben Mittelwert mit 2-facher Standardabweichung bzw. Median mit 2,5./97,5. Perzentile; N: Normalverteilung, nn: keine Normalverteilung, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test bzw. U-Test nach Mann/Withney)

t (n Follow-up/Kein Follow-up Ereignis)	**Follow-up Ereignis**	**Kein Follow-up Ereignis**	**P**
L-Arginin A (34/76)	118,60 (66,80/267,00) nn	116,02 (54,28/177,76) N	0,114
L-Arginin B (33/76)	139,20 (30,90/191,80) nn	140,94 (58,72/223,16) N	0,989
L-Arginin C (35/75)	133,94 (91,68/176,20) N	131,54 (69,40/193,68) N	0,679
L-Arginin D (34/75)	132,47 (67,69/197,25) N	141,11 (75,25/206,97) N	0,205
L-Arginin E (33/77)	161,61 (116,15/207,07) N	167,83 (94,94/223,40) nn	0,697
L-Arginin F (35/75)	186,74 (111,88/261,60) N	176,65 (96,90/261,80) nn	***0,042***
ADMA A (35/75)	0,44 (0,28/0,60) N	0,43 (0,28/0,61) nn	0,472
ADMA B (34/72)	0,45 (0,25/0,65) N	0,48 (0,32/0,68) nn	0,070
ADMA C (33/77)	0,48 (0,32/0,64) N	0,49 (0,29/0,69) N	0,620
ADMA D (35/76)	0,48 (0,34/0,62) N	0,49 (0,32/0,75) nn	0,509
ADMA E (35/75)	0,43 (0,31/0,55) N	0,46 (0,31/0,64) nn	0,090
ADMA F (34/75)	0,49 (0,37/0,61) N	0,48 (0,33/0,61) nn	0,165
SDMA A (35/74)	0,35 (0,17/0,53) N	0,36 (0,22/0,50) N	0,564
SDMA B (34/76)	0,37 (0,25/0,65) nn	0,41 (0,24/0,69) nn	***0,012***
SDMA C (34/76)	0,39 (0,23/0,55) N	0,37 (0,22/0,63) nn	0,240
SDMA D (35/76)	0,33 (0,21/0,79) nn	0,38 (0,19/0,60) nn	0,395
SDMA E (34/75)	0,34 (0,22/0,57) nn	0,36 (0,22/0,58) nn	0,354
SDMA F (35/76)	0,38 (0,18/0,58) N	0,37 (0,23/0,54) nn	0,221

Tabelle 21: Vergleich L-Arginin/ADMA-Ratio bzw. ADMA/SDMA-Ratio Follow-up Ereignis vs. kein Follow-up Ereignis (n: Anzahl, Angaben Mittelwert mit 2-facher Standardabweichung bzw. Median mit 2,5./97,5. Perzentile; N: Normalverteilung, nn: keine Normalverteilung, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 T-Test bzw. U-Test nach Mann/Withney)

t (n Follow-up/Kein Follow-up Ereignis)	**Follow-up Ereignis**	**Kein follow-up Ereignis**	**P**
L-Arginin/ADMA-Ratio			
A (34/76)	300,34 (121,34/479,34) N	273,36 (118,48/428,24) N	0,111
B (35/77)	325,14 (116,94/533,34) N	295,50 (128,10/462,90) N	0,111
C (35/77)	275,75 (177,23/374,27) N	283,61 (113,87/453,35) N	0,540
D (35/77)	285,99 (119,05/452,93) N	281,70 (131,16/417,67) nn	0,833
E (33/77)	382,17 (249,55/514,79) N	366,37 (194,81/533,78) nn	0,175
F (34/73)	373,96 (230,58/517,34) N	364,35 (206,86/575,31) nn	0,783
ADMA/SDMA-Ratio			
A (35/77)	1,32 (0,74/1,90) N	1,22 (0,62/1,82) N	0,099
B (35/75)	1,22 (0,68/1,76) N	1,15 (0,69/1,61) N	0,133
C (34/76)	1,24 (0,84/1,64) N	1,34 (0,62/2,06) N	0,088
D (35/76)	1,41 (0,63/2,19) N	1,30 (0,72/2,35) nn	0,325
E (35/76)	1,31 (0,63/1,99) N	1,28 (0,80/2,06) nn	0,613
F (35/76)	1,36 (0,72/2,00) N	1,31 (0,77/1,98) nn	0,962

3.4.4. Vergleiche der Argininanalyt Patientenergebnisse mit den jeweiligen Referenzbereichen

Untersucht wurde, ob zum Einschlußzeitpunkt außerhalb der jeweiligen Referenzbereiche liegende Patientenergebnisse, eine Zuordnung zu einer der Diagnosegruppen ACS/NonACS bzw. des Auftretens von In Hospital- oder Follow up- Ereignissen ermöglichten.

Folgende Referenzbereiche wurden verwendet:

-L-Arginin 41-113,7µmol/l (Schwedhelm et al. 2011)

-ADMA 0,31-0,73µmol/l (Schwedhelm et al. 2009)

-SDMA 0,23-0,53µmol/l (Schwedhelm et al. 2011)

-L-Arginin/ADMA Ratio 74,3-225,1 (Schwedhelm et al. 2011).

Wie den Tabellen 22-25 zu entnehmen ist, konnte keine Zuordnung zu den betrachteten Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 22: Vergleich Arginin (µmol/l) zum Einschlußzeitpunkt nach Referenzbereich (N=Anzahl, p=Signifikanz Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher)

	N <41 µmol/l	**N 41-113,7 µmol/l**	**N >113,7 µmol/l**	**P**
ACS	0	40	49	0,497
Non ACS	0	9	16	
In Hospital Ereignis	0	7	9	1,000
Kein In Hospital Ereignis	0	42	56	
Follow up Ereignis	0	14	20	0,836
Kein Follow up Ereignis	0	35	42	

Tabelle 23: Vergleich ADMA(µmol/l) zum Einschlusszeitpunkt A mit dem jeweiligen Referenzbereich (N=Anzahl, p=Signifikanz Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher)

	N<0,31 µmol/l	**N 0,31-0,73µmol/l**	**N>0,73µmol/l**	**p**
ACS	6	83	0	1,000
NonACS	2	23	0	
InHospital Ereignis	1	14	0	0,717
Kein InHospital Ereignis	7	92	0	
Follow up Ereignis	1	70	0	0,431
Kein Follow up Ereignis	7	34	0	

Tabelle 24: Vergleich SDMA(µmol/l) zum Einschlusszeitpunkt A mit dem jeweiligen Referenzbereich (N=Anzahl, p=Signifikanz Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher)

	N<0,23µmol/l	**N 0,23-0,53 µmol/l**	**N>0,53µmol/l**	**p**
ACS	4	80	2	0,501
NonACS	0	24	1	
In Hospital Ereignis	0	14	1	0,442
Kein InHospital Ereignis	4	90	2	
Follow up Ereignis	2	32	1	0,735
Kein Follow up Ereignis	2	70	2	

Tabelle 25: Vergleiche Arginin/ADMA Ratio zum Einschlusszeitpunkt A mit dem jeweiligen Referenzbereich (N=Anzahl, p=Signifikanz Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher)

	N <74,3 µmol/l	**N 74,3-225,1 µmol/l**	**N >225,1 µmol/l**	**p**
ACS	0	25	64	0,606
Non ACS	0	5	19	
In Hospital Ereignis	0	5	11	0,761
Kein In Hospital Ereignis	0	25	72	
Follow up Ereignis	0	7	27	0,358
Kein Follow up Ereignis	0	23	53	

3.5. Argininanalyte L-Arginin, ADMA, SDMA: Konzentrationsverlauf ACS versus NonACS in der Akutphase

3.5.1. L-Arginin

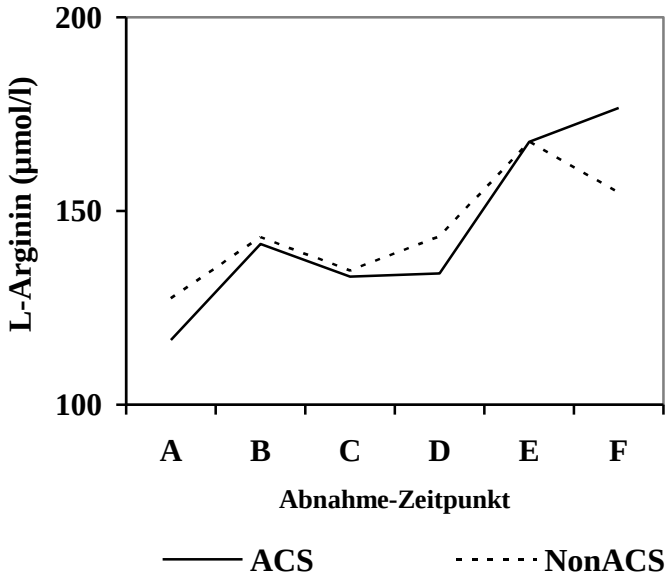


Abbildung 4: Konzentrationsverlauf L-Arginin bei Patienten: ACS/NonACS in der akuten Phase

Die Kurzzeitverläufe der L-Arginin-Werte in den Gruppen ACS vs. Non ACS entsprechen einander. Der niedrigste L-Arginin-Wert wurde in beiden Gruppen bei Aufnahme gemessen. Es folgte jeweils ein signifikanter Konzentrationsanstieg zum Zeitpunkt B. Die Messwerte zu den Zeitpunkten B, C und D bilden einPlateau. Zum Zeitpunkt E haben Patienten mit ACS ein signifikant höheres L-Arginin als zu allen vorherigen Meßpunkten. Somit werden bei Entlassung die höchsten L-Arginin-Werte verzeichnet. Bei Patienten der Gruppe NonACS fällt die L-Arginin-Konzentration zum Zeitpunkt F etwa in den Bereich zurück, der bereits zu den Zeitpunkten B, C und D erreicht wurde. Patienten mit ACS hatten also zum Entlassungszeitpunkt signifikant höhere L-Arginin-Werte als Patienten der Gruppe NonACS. Abbildung 4 veranschaulicht den Verlauf graphisch. Den Tabellen 26,27 sind die entsprechenden p-Werte zu entnehmen.
Insgesamt stellt sich also in beiden Patientenkollektiven ein analoger Anstieg dar.

Tabelle 26: Wilcoxon-Test ACS L-Arginin (A-F: Abnahmezeitpunkt, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*
B	*0,001*	-	0,119	0,768	*0,001*	*0,001*
C	*0,001*	0,119	-	0,221	*0,001*	0,001
D	*0,001*	0,768	0,221	-	*0,001*	*0,001*
E	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*	-	*0,001*
F	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*	-

Tabelle 27: Wilcoxon-Test Non ACS L-Arginin (A-F: Abnahmezeitpunkt, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,009*	0,122	*0,007*	*0,001*	*0,005*
B	*0,009*	-	0,109	0,861	0,082	0,581
C	0,122	0,109	-	0,201	*0,008*	0,104
D	*0,007*	0,861	0,201	-	*0,006*	0,657
E	*0,001*	0,082	*0,008*	*0,006*	-	*0,031*
F	*0,005*	0,581	0,104	0,657	*0,031*	-

3.5.2. ADMA

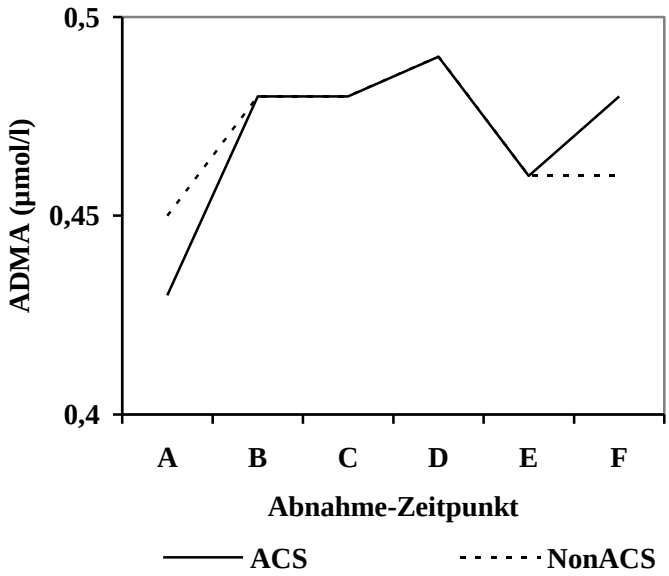


Abbildung 5: Konzentrationsverlauf ADMA bei Patienten: ACS/NonACS in der akuten Phase

Wie bereits beschrieben unterscheiden sich die ADMA-Konzentrationen zwischen den Gruppen ACS/NonACS nicht.

Es zeigte sich ein für beide Studienarme nahezu identischer Konzentrationsverlauf mit einem initialen Anstieg, einem nachfolgenden Plateau (Zeitpunkte B, C und D) und anschließenden Abfall zum Zeitpunkt E. In beiden Gruppen gab es für die ADMA-Konzentration zwischen Aufnahmezeitpunkt und Zeitpunkt E keinen signifikanten Unterschied, d.h. nach 72 h wurden wieder die Ausgangs-ADMA-Konzentrationen erreicht. Zum Entlassungszeitpunkt zeigte ADMA bei den ACS-Patienten erneut einen Anstieg.Es lag damit signifikant über der initialen ADMA-Konzentration (Zeitpunkt A). Der direkte Vergleich zwischen den ADMA-Werten zum Entlassungszeitpunkt beider Gruppen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abb.5).

Zusammenfassend wird nach initialem Anstieg mit anschliessender Plateaubildung in beiden Patientenkollektiven ein mässiggradiger Abfall beobachtet. (Tab.28,29)

Tabelle 28: Wilcoxon-Teste ACS ADMA (A-F: Abnahmezeitpunkt, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,003*	*0,001*	*0,001*	0,109	*0,001*
B	*0,003*	-	0,101	0,130	0,067	0,166
C	*0,001*	0,101	-	0,629	*0,002*	0,973
D	*0,001*	0,130	0,629	-	*0,001*	0,502
E	0,109	0,067	*0,002*	*0,001*	-	*0,001*
F	*0,001*	0,166	0,973	0,502	*0,001*	-

Tabelle 29: Wilcoxon-Teste Non ACS ADMA (A-F: Abnahmezeitpunkt, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,027*	*0,033*	*0,017*	0,770	0,223
B	*0,027*	-	0,597	0,795	0,067	0,173
C	*0,033*	0,597	-	0,639	*0,016*	0,077
D	*0,017*	0,795	0,639	-	*0,002*	*0,023*
E	0,770	0,067	*0,016*	*0,002*	-	0,169
F	0,223	0,173	0,077	*0,023*	0,169	-

3.5.3. SDMA

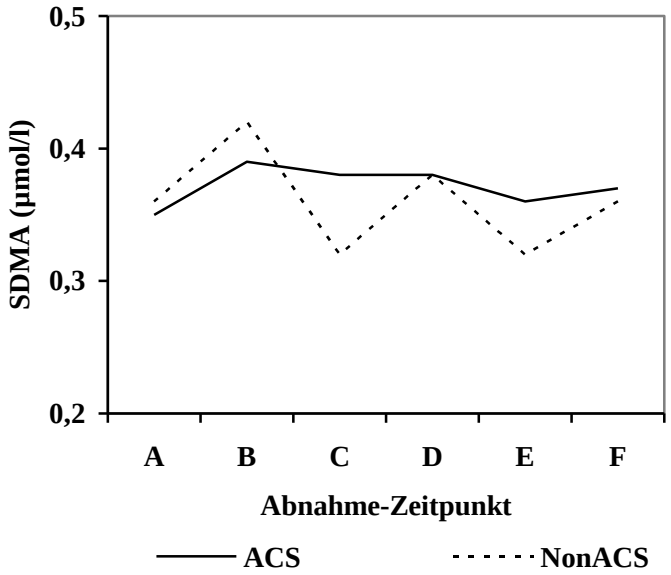


Abbildung 6: Konzentrationsverlauf SDMA bei Patienten mit ACS/NonACS in der akuten Phase

Die signifikant höchsten SDMA-Werte werden bei ACS zu den Zeitpunkten B und C gemessen. Zum Zeitpunkt E werden wieder die initialen Werte erreicht.
Auch bei Non ACS-Patienten werden die signifikant höchsten SDMA Konzentrationen zu Zeitpunkt B gemessen. Allerdings sinkt in dieser Gruppe das SDMA undulierend bereits zum Zeitpunkt C auf die initiale Konzentration zurück. Beide Gruppen erreichen somit das Ausgangsniveau. Der Abfall der SDMA-Konzentration erfolgt bei Non ACS jedoch eher. Insgesamt ist nach initialem Anstieg ein allmähliches z.T. undulierender Abfall auf das Ausgangsniveau zu beobachten (Abb.6/Tab.30/31).

Tabelle 30: Wilcoxon-Teste ACS SDMA (A-F: Abnahmezeitpunket, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,001*	*0,001*	*0,028*	0,738	0,421
B	*0,001*	-	0,130	*0,046*	*0,001*	*0,003*
C	*0,001*	0,130	-	0,218	*0,001*	*0,005*
D	*0,028*	*0,046*	0,218	-	*0,014*	0,379
E	0,738	*0,001*	*0,001*	*0,014*	-	0,329
F	0,421	*0,003*	*0,005*	0,379	0,329	-

Tabelle 31: Wilcoxon-Teste Non ACS SDMA (A-F: Abnahmezeitpunket, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,001*	0,416	0,968	*0,045*	0,208
B	*0,001*	-	*0,002*	*0,001*	*0,001*	*0,001*
C	0,416	*0,002*	-	0,293	0,186	0,852
D	0,968	*0,001*	0,293	-	0,219	0,587
E	*0,045*	*0,001*	0,186	0,219	-	0,199
F	0,208	*0,001*	0,852	0,587	0,199	-

3.5.4. L-Arginin/ADMA Ratio

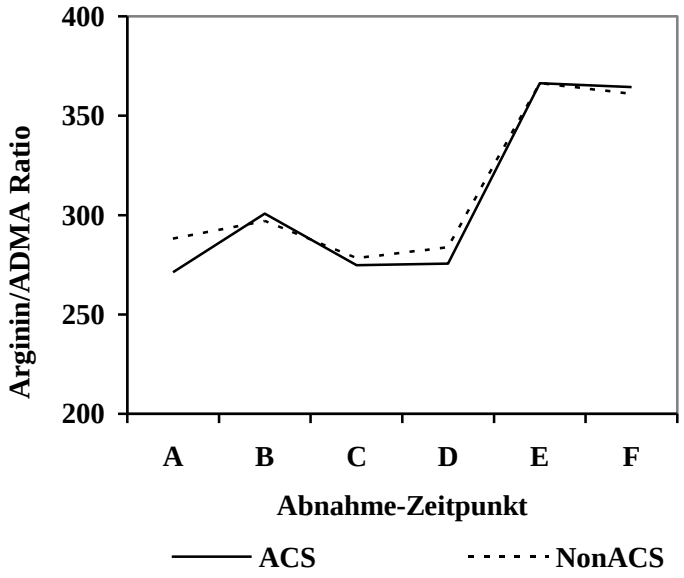


Abbildung 7: Konzentrationsverlauf der Arginin/ADMA Ratio bei Patienten mit ACS/NonACS in der akuten Phase

Abbildung 7 veranschaulicht den Verlauf der L-Arginin/ADMA Ratio in der Akutphase. Die ACS/NON ACS-Ratios stimmen bei beiden Gruppen auffallend überein. Beim ACS/NonACS zeigen sich die höchsten Ratios zu den Zeitpunkten E und F. In der Gruppe Non ACS sind zwischen den Zeitpunkten A-D keine Unterschiede zu verzeichnen.
Zusammenfassend ist nach verzögertem Beginn ein Anstieg (E/F) bei analogem Verlauf in beiden Gruppen zu beobachten (Abb. 7/ Tab.32/33).

Tabelle 32: Wilcoxon-Test ACS Arginin/ADMA Ratio (A-F: Abnahmezeitpunkt, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,017*	0,934	0,525	*0,001*	*0,001*
B	*0,017*	-	*0,005*	0,057	*0,001*	*0,001*
C	0,934	*0,005*	-	0,563	*0,001*	*0,001*
D	0,525	0,057	0,563	-	*0,001*	*0,001*
E	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*	-	0,111
F	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*	0,111	-

Tabelle 33: Wilcoxon-Teste Non ACS Arginin/ADMA Ratio (A-F: Abnahmezeitpunkte, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	0,253	0,627	0,549	*0,001*	*0,028*
B	0,253	-	0,619	0,989	*0,002*	*0,045*
C	0,627	0,619	-	0,696	*0,005*	0,101
D	0,549	0,989	0,696	-	*0,001*	0,094
E	*0,001*	*0,002*	*0,005*	*0,001*	-	*0,026*
F	*0,028*	*0,045*	0,101	0,094	*0,026*	-

3.5.5. ADMA/SDMA Ratio

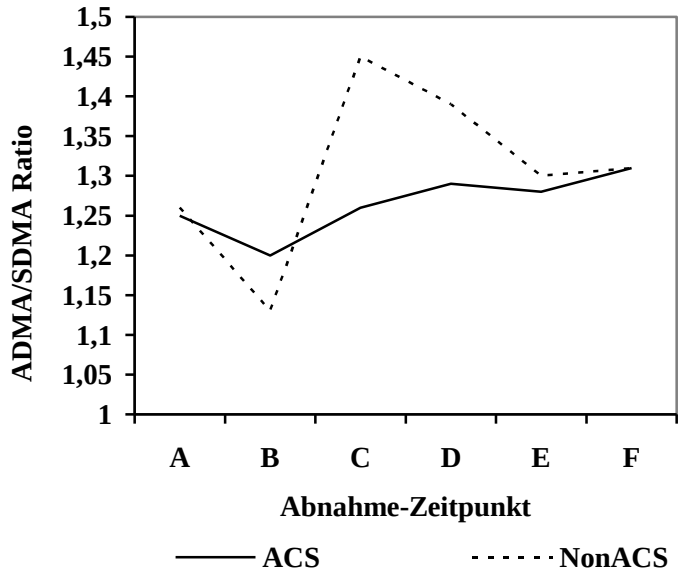


Abbildung 8: Konzentrationsverlauf derADMS/SDMA Ratio bei Patienten mit ACS/NonACS in der Akutphase

Die niedrigste ADMA/SDMA Ratio wird in beiden Gruppen zum Zeitpunkt B beobachtet. Bei Patienten mit ACS steigt die Ratio bis zum Zeitpunkt F systematisch an.In der Gruppe NonACS

wird ein undulierendes Verhalten mit deutlichem Anstieg nach C und allmählichen Abfall nach F festgestellt. Zum Zeitpunkt F wird wieder das Ausgangsniveau erreicht (Abb.8:).
Insgesamt ist eine steigende Tendenz mit hoher Volatilität insbesondere bei den NonACS-Patienten zu beobachten (Abb.:8, Tab.:34/35).

Tabelle 34: Wilcoxon-Teste bei Patienten mit ACS: ADMA/SDMA Ratios (A-F: Abnahmezeitpunkte, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,025*	0,152	*0,012*	0,074	*0,003*
B	*0,025*	-	*0,001*	*0,001*	*0,001*	*0,001*
C	0,152	*0,001*	-	0,177	0,196	*0,026*
D	*0,012*	*0,001*	0,177	-	0,500	0,648
E	0,074	*0,001*	0,196	0,500	-	0,169
F	*0,003*	*0,001*	*0,026*	0,648	0,169	-

Tabelle 35: Wilcoxon-Teste bei NonACS Patienten: ADMA/SDMA Ratios (A-F: Abnahmezeitpunkte, signifikante p-Werte kursiv)

Zeitpunkte/p	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
A	-	*0,010*	*0,020*	*0,001*	*0,042*	0,092
B	*0,010*	-	*0,002*	*0,001*	*0,001*	*0,001*
C	*0,020*	*0,002*	-	0,778	0,843	0,391
D	*0,001*	*0,001*	0,778	-	0,224	0,170
E	*0,042*	*0,001*	0,843	0,224	-	0,503
F	0,092	*0,001*	0,391	0,170	0,503	-

3.6. Untersuchung der ADMA-Konzentration auf tagesrhythmische Schwankungen in der Akutphase

Bei Patienten mit akutem linksthorakalem Schmerzsyndrom sind für ADMA tagesrhytmische Schwankungen nachweisbar.

Die Tageshöchstwerte (Peak) werden beim ADMA in den frühen Morgenstunden (4.-8.Stunde) erreicht. Demnach liegt eine etwa 24-stündige Rhythmik vor. (Tabelle:36). Ein zweiter Peak deutet sich in den Abendstunden (14.-22. Stunde) allerdings statsitisch nicht signifikant an.

Tabelle 36: ADMA-Befunde (µmol/l) bei Patienten mit linksthorakalem Schmerzsyndrom nach Uhrzeit zum Studieneinschluß

Uhrzeit	**22.00-03.59**	**04.00-07.59**	**08.00-09.59**	**10.00-11.59**	**12.00-13.59**	**14.00-17.59**	**18.00-21.59**
N	11	7	16	24	20	23	10
Mittelwert	0.446	0.536	0.427	0.433	0.404	0.456	0.467
Streuung s	0.077	0.099	0.089	0.096	0.068	0.099	0.082
+/- 2s	0.292 0.600	0.334 0.734	0.249 0.605	0.241 0.625	0.268 0.540	0.258 0.654	0.303 0.631
Median	0.420	0.520	0.405	0.420	0.405	0.440	0.455
5%	0.340	0.430	0.340	0.300	0.300	0.330	0.360
95%	0.560	0.720	0.470	0.610	0.480	0.590	0.600

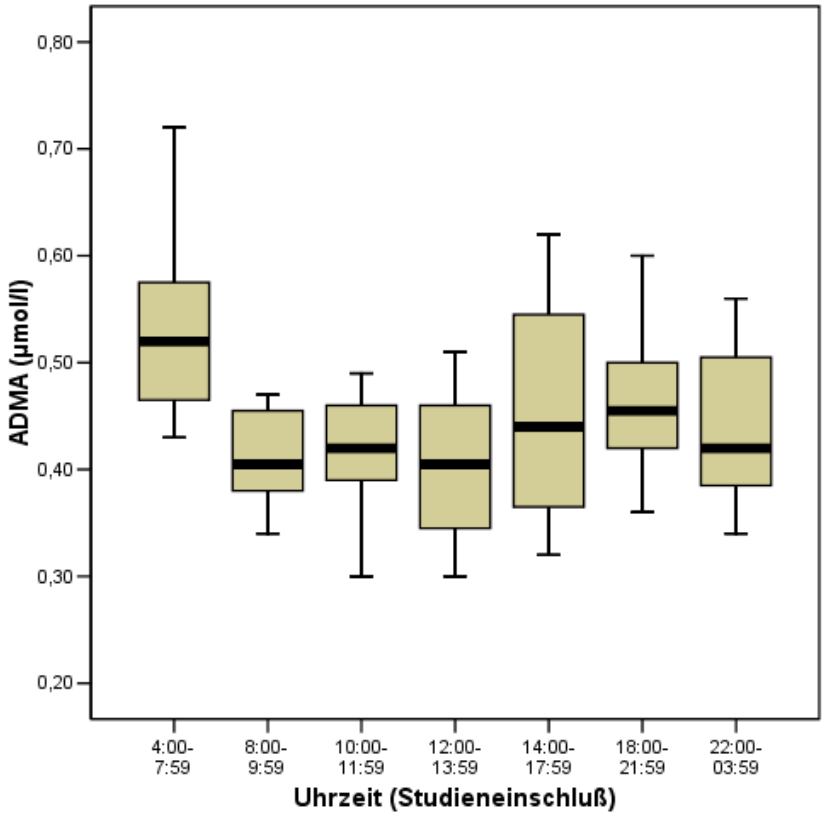


Abbildung 9: ADMA-Werte nach Uhrzeit zum Studieneinschluß

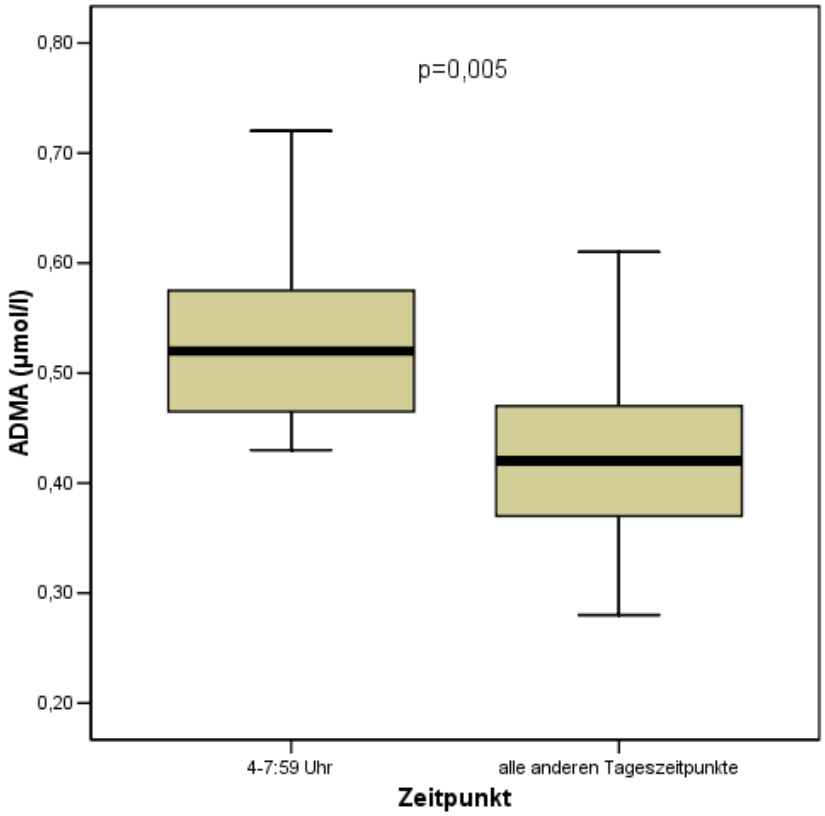


Abbildung 10: Vergleich der ADMA Werte nach Studieneinschlußzeitpunkt

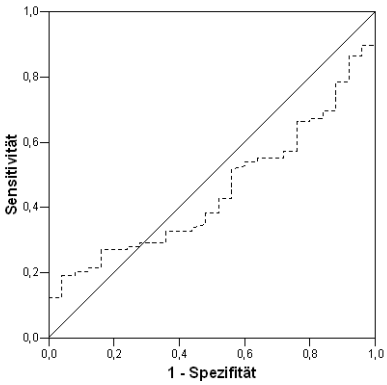
3.7. Diagnostische Spezifität und Sensitivität

3.7.1. Diagnostische Spezifität und Sensitivität bei Patienten mit ACS/Non-ACS

Um L-Arginin und seine Derivate hinsichtlich ihrer diagnostischen Leistungsfähigkeit beim ACS/NonACS zu beurteilen, wurde die diagnostische Sensitivität (Richtigpositivrate) und die Spezifität (Richtignegativrate) bestimmt.

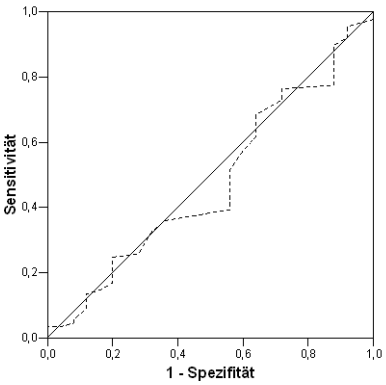
Die Abbildung 11 zeigt beispielhaft die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität für L-Arginin, ADMA, SDMA, L-Arginin/ADMA Ratio, ADMA/SDMA Ratio bei ACS zum Zeitpunkt A mittels ROC-Kurven. Die Kurven haben einen annähernd diagonalen Verlauf. Die Fläche unter Kurve liegt jeweils nahe 0,5. Somit haben die Parameter in unserer Stichprobe keine Vorhersagekraft. (Abb.:11).

L-Arginin



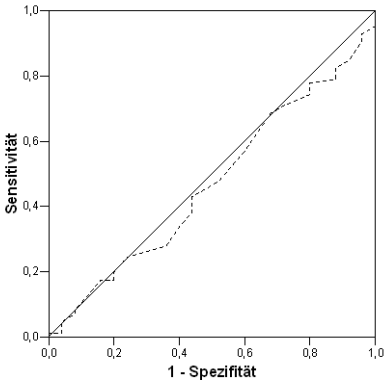
Fläche: 0,45, Standardfehler: 0,058, Asymptotische Signifikanz: 0,449, Asymptotisches 95% Konfidenzintervall: 0,337-0,563

ADMA



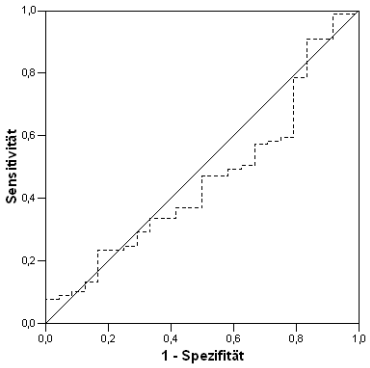
Fläche: 0,478, Standardfehler: 0,066, Asymptotische Signifikanz: 0,735, Asymptotisches 95% Konfidenzintervall: 0,348-0,607

SDMA



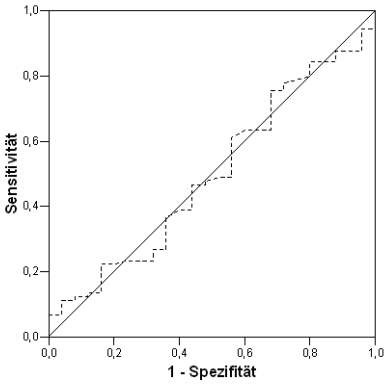
Fläche: 0,47, Standardfehler: 0,064, Asymptotische Signifikanz: 0,654, Asymptotisches 95% Konfidenzintervall: 0,344-0,596

L-Arginin/ADMA Ratio



Fläche: 0,497, Standardfehler: 0,065, Asymptotische Signifikanz: 0,968, Asymptotisches 95% Konfidenzintervall: 0,370-0,625

ADMA/SDMA Ratio



Fläche: 0,497, Standardfehler: 0,065, Asymptotische Signifikanz: 0,968, Asymptotisches 95% Konfidenzintervall: 0,370-0,625

Abbildung 11: ROC-Kurven L-Arginin, ADMA, SDMA, Arginin/ADMA Ratio, SDMA/ADMA Ratio Zeitpunkt A

Zur Ermittlung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität wurden die folgenden Cut off Werte verwendet:

- L-Arginin: </=76µmol/l (2,5. Perzentile) bzw. >/=172µmol/l (97,5. Perzentile)
- ADMA: </=0,26µmol/l (2,5. Perzentile) bzw. >/=0,62 µmol/l (97,5. Perzentile)

bzw.

-Referenzbereich nach Schwedhelm et al. 2009: Cut off </=0,30µmol/l und >/=0,70µmol/l (Tab.1)

- SDMA: </=0,21µmol/l (2,5. Perzentile) bzw. >/= 0,52µmol/l (97,5.Perzentile)

bzw.

-Referenzbereich nach Schwedhelm et al. 2011: Cut off </=0,22µmol/l und >/=0,53µmol/l - L-Arginin/ADMA Ratio: </=136 (-2s) bzw. >/=435 (+2s)

- ADMA/SDMA Ratio: </=0,72 (-2s) bzw. >/=1,76 (+2s)

Den Cut off Werten lagen also jeweils die 2,5./97,5. Perzentile bzw. +/-2s-Bereiche der Gruppierung NonACS zum Zeitpunkt A zu Grunde. Wir berechneten Spezifitäten zwischen 0,68 und 1,00 bzw. Sensitivitäten zwischen 0,00 und 0,33.

3.7.2. Diagnostische Spezifität und Sensitivität bei Patienten mit und ohne In-Hospital Ereignis

Für die Ermittlung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität wurden die folgenden Cut off Werte angewandt:

- L-Arginin: </=53µmol/l (-2s) bzw. >/=192µmol/l (+2s)
- ADMA: </=0,30µmol/l (2,5.Perzentile) bzw. >/=0,62µmol/l (97,5.Perzentile)
- SDMA: </=0,20µmol/l (2,5. Perzentile) bzw. >/=0,67µmol/l (97,5.Perzentile)
- L-Arginin/ADMA Ratio: -</=116 (-2s) bzw. ->/=453 (+2s)
- ADMA/SDMA-Ratio: </=0,66 (-2s) bzw. >/=1,86 (+2s).

Den Cut off Werten lagen jeweils die 2,5./97,5. Perzentile bzw. +/-2s Bereiche der Gruppierung: ohne In In Hospital Ereignis zum Zeitpunkt A zu Grunde.
Die berechneten Spezifitäten und Sensitivitäten lagen im Bereich zwischen 0,78 und 1,00 bzw. zwischen 0,00 und 0,44.

3.7.3. Diagnostische Spezifität und Sensitivitätbei Patienten mit und ohne Follow-up Ereignis

Die diagnostische Spezifität und Sensitivität wurde nach den folgenden Cut off Werten bestimmt:

- L-Arginin: </=54,3µmol/l (-2s) bzw. >/=178µmol/l (+2s)
- ADMA: </=0,28µmol/l (2,5. Perzentile) bzw. >/=0,61µmol/l (97,5. Perzentile)
- SDMA: </=0,22µmol/l (2,5. Perzentile) bzw. >/=0,50µmol/l (97,5.Perzentile)
- L-Arginin/ADMA Ratio: </=118,5 (-2s) bzw. >/=428 (+2s)
- ADMA/SDMA Ratio: </=0,62 (-2s) bzw. >/=1,82 (+2s).

Den Cut off Werten lagen jeweils die 2,5./97,5. Perzentile bzw. +/-2s Bereiche der Gruppierung ohne Follow up Ereignis zum Zeitpunkt A zu Grunde.

Es wurden Spezifitäten im Bereich von 0,70 bis 1,00 und Sensitivitäten im Bereich von 0,00 bis 0,37 berechnet.

3.8. Ereignisfreies Überleben bei Patienten mit ACS/Non-ACS

Das 1-Jahres-Ereignis freie Überleben lag in der Gruppe ACS bei 68,2% und in der Gruppe NonACS bei100% (siehe Abbildung 12). Nach 2 Jahren hatten noch 63,5% der ACS-Patienten und weiterhin 100% der der Gruppe Non-ACS kein Follow-up Ereignis. Nach 3 Jahren wiesen noch 60,2% der ACS-Gruppe und 83,3% der NonACS Gruppe kein Follow-up Ereignis auf. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 908 Tage (Standardfehler: 56d; 95% Konfidenzintervall: 799d/1018d) bei Patienten mit ACS und 1243 Tage (Standardfehler: 47d; 95% Konfidenzintervall: 1151d/1334d) bei Patienten mit NonACS Somit bestand ein signifikanter Unerschied hinsichtlich des Ereignisfreien Überlebens zwischen beiden Diagnosegruppen (p=0,001).

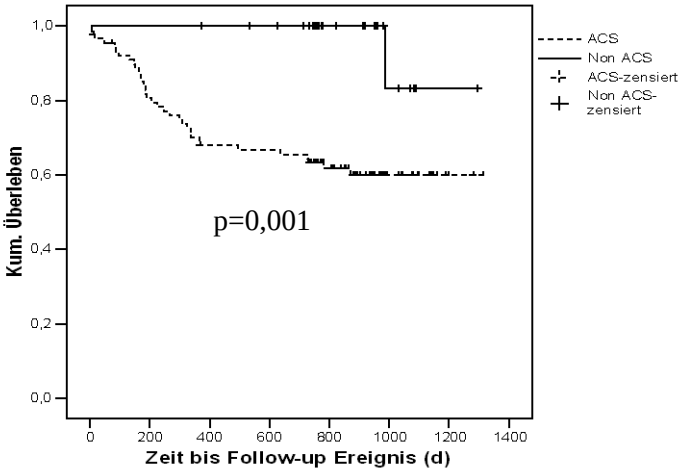


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Ereignisfreies Überleben ACS/NonACS

Abbildung 13 veranschaulicht den Einfluß eines erlittenen In Hospital Ereignisses auf das Ereignisfreie Überleben. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Ereignisfreien Überleben zwischen Patienten mit und ohne In Hospital Ereignis (p=0,02). Patienten ohne In Hospital Ereignis haben zu 78,5% nach einem Jahr kein Follow-up Ereignis erlitten, wohingegen nur 54,3% der Probanden mit In Hospital Ereignis ohne Follow up Ereignis blieben. Das Ereignisfreie Überleben betrug nach 2 Jahren für Studienteilnehmer ohne In

Hospital Ereignis 75,2% bzw. für Studienteilnehmer mit In Hospital Ereignis nur 47,5%. Das durchschnittliche Ereignisfreie Überleben betrug in der Gruppe ohne In Hospital Ereignis 1029 Tage (Standardfehler: 47d; 95% Konfidenzintervall: 936d/1122d) und für die Gruppe mit In Hospital Ereignis 666 Tage (Standardfehler: 131d; 95% Konfidenzintervall: 410d/922d).

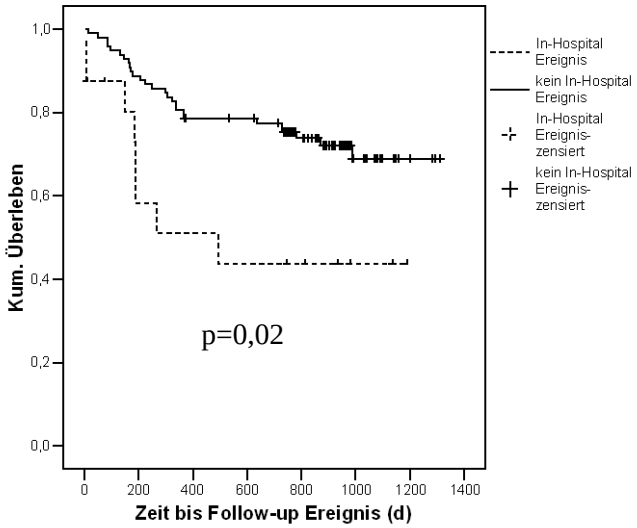


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve Ereignisfreies Überlebenmit/ohne In Hospital Ereignis

4. Diskussion

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie lag auf der klinischen Aussagekraft der Parameter des Argininstoffwechsels ADMA, SDMA und L-Arginin bei Patienten mit linksthorakalem Schmerzsyndrom. Dabei waren folgende Fragen von besonderem Interesse:

1. Gibt es klinisch-signifikante Konzentrationsunterschiede der Parameter L-Arginin, ADMA und SDMA zwischen ACS- Patienten und denen mit linksthorakalen Schmerzen nicht koronarer Genese?
Ist ADMA ein Marker, der schon in der medizinischen Notaufnahme einen differentialdiagnostischen Beitrag beim linksthorakalen Schmerzsyndrom leisten kann?

2. Wie verhalten sich diese Parameter im kurzfristigen Verlauf in der Akutphase des klinischen Aufenthalts? Sind tagesrhytmische Schwankungen der ADMA-Konzentration nachweisbar?

3. Ist an Hand dieser Befunde eine Risikostratifizierung für nachfolgende ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse und Tod möglich? Unterstützen diese Parameter eine Prognoseabschätzung?

4. Welche Einfluss-und Störfaktoren wirken auf die Argininanalyte?

4.1. Argininderivate im Vergleich ACS versus Non-ACS

Weder bei Aufnahme noch im kurzfristigen Verlauf in der Akutphase konnte ein signifikanter ADMA-Konzentrationsunterschied zwischen den Patientengruppen ACS versus NonACS beobachtet werden. Bei Entlassung zeigte sich lediglich ein nicht signifikanter Trend (p=0,083) zu höheren ADMA-Werten beim ACS. Möglicherweise ist die zu geringe Fallzahl (ACS: N=90, Non-ACS: N=25) eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie. So ist z.B. nicht auszuschliessen, dass das ADMA bei einem grösseren Stichprobenumfang zum Entlassungszeitpunkt die nötige Signifikanz erreicht hätte. Fraglich wäre dann aber die klinische Relevanz.
Offensichtlich sind in der Akutphase des klinischen Aufenthalts die in beiden Krankheitsgruppen ähnlichen Profile von Einfluss-, Stör-, Risiko- und pathogenetischen Faktoren gleicherrmassen wirksam. Dafür kämen u.a. die Tagesrhytmik, akuter Stress jeglicher

Art, die Eskalation akuter Entzündungen, akute Schmerzsyndrome, klinisch relevante Schwankungen des Blutdrucks, der Glukose-, Cholesterin- und Triglyceridspiegel, Änderungen der Ernährungs-, Genussmittel- und Rauchgewohnheiten, eine invasive Diagnostik und Therapie, Medikamenteneinflüsse und deren Kombinationen in Frage. Letztere tragen sowohl durch ihre ADMA-steigernden wie auch reduzierenden Wirkungen zur Ausgewogenheit bei. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die negative Korrelation von ADMA und Rauchen (Djordjevic et al. 2012). Die vorgenannten Faktoren gewinnen insbesondere im höheren Lebensalter „50 plus“ eine zunehmende Bedeutung (Speranza et al. 2011).

Ein krankheits-diagnosespezifischer Einfluss liess sich ebenfalls nicht belegen. Auch wiesen Patienten mit gleicher prästationärer Symptomdauer keine Unterschiede zwischen dem ACS und NonACS-Kollektiv auf. Andere Autoren fanden in ihren Untersuchungen an Patienten mit stabiler bzw. instabiler Angina pectoris und bei Myokardinfarkten ebenfalls keine Beziehung zur Krankheitsaktivität (Djordjevic et al. 2012).
In der Literatur konnten keine ADMA-Daten zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Differentialdiagnostik des linksthorakalen Schmerzsyndroms gefunden werden. ADMA-Verlaufsuntersuchungen während des klinischen Aufenthalts sind ebenfalls nicht vorhanden. Die Vergleiche in der Literatur beziehen sich prinzipiell auf unterschiedliche Kontrollkollektive gesunder Probanden.
So berichteten Bae et al. 2005), und Sen et al (2011) von erhöhten ADMA-Konzentrationen bei ACS-Patienten ohne vorherige Medikation gegenüber gesunden Kontrollprobanden. Eine 2005 von Krempl et al. publizierte Studie an instabilen versus stabilen Angina pectoris-Patienten erbrachte ähnliche Ergebnisse. Bei Patienten mit ACS, stabiler und instabiler Angina pectoris wurden ebenfalls höhere ADMA-konzentrationen als bei gesunden Kontrollfällen gemessen. Ein Einfluss der Infarktlokalisation konnte nicht gefunden werden (Zeller et al. 2008). An Patienten mit bekannter KHK ohne akutes Ereignis wurden höhere ADMA-Befunde als bei den Kontrollfällen veröffentlicht (Schulze et al. 2006). Häufig waren aber die Fallzahlen ausserordentlich gering. Auch fehlten Angaben zur statistischen Power. Beim Vergleich von Patientengruppen bestanden z.B. hinsichtlich der Baselinedaten wie Alter, Geschlecht, BMI usw. erhebliche Unterschiede (Wolf et al. 2012). Die Kontrollgruppen waren in der Regel jünger und vorwiegend Männer mit niedrigerem BMI bzw. Adipositasprävalenz, Blutdruck, Triglyceriden, Cholesterin als die Patientenkollektive (Jawalekar et al. 2013). Häufig wird der Einfluss einer Vielzahl von zusätzlichen Risikofaktorern wie RR, Cholesterin, Triglyceriden, Glukose, HbA1c auf die ADMA-Ergebnisse nicht berücksichtigt. Im Rahmen einer multiplen logistischen Regression sollten diese Einflüsse auf den ADMA-Spiegel bewertet werden bzw.ausgeschlossen werden (Jawalekar et al. 2013).

Bei verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Hypercholesterinämie (Böger et al. 1998), Hyperhomocysteinämie (Sydow et al. 2003), Diabetes mellitus (Anderson et al. 2007, Konukoglu et al. 2008) und arterielle Hypertension (Surdacki et al. 1999) wurden Erhöhungen der Plasma-ADMA-Konzentration beschrieben. In den zitierten Studien wurden ebenfalls gesunde Kontrollprobanden zum Vergleich herangezogen. Das ist ein ganz wesentlicher Unterschied zum vorliegenden Studienkollektiv. Bei der vorliegenden Untersuchung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den ACS- und NonACS-Patienten hinsichtlich wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren wie z.B. des Anteils an Diabetikern, Hypertonikern, Adipositaspatienten (BMI) und Rauchern. Lediglich für Fettstoffwechselstörungen (p=0,054), anamnestisch vorangegangenem AMI (p=0,056) und KHK (p=0,048) bestanden zwischen den Gruppen ACS und NonACS signifikante Unterschiede.
Auch nahm der gleiche Prozentsatz (68%) der Patienten beider Gruppen schon bei Aufnahme dauerhaft Medikamente ein. Darunter befanden sich folgende Präparate: ACE-Hemmer, AT-1-Antagonisten und CSE-Hemmer. Von letzteren wird angenommen, dass sie die Plasma-ADMA-Konzentration zu senken vermögen (Maas R, 2005). Auch der Anteil an Patienten mit effektiver Antikoagulation war vergleichbar. Möglicherweise sind durch die bestehende Vormedikation erkrankungsbedingte Konzentrationsunterschiede maskiert worden. Kürzlich ist über die ADMA-erhöhende Wirkung der Protonenpumpen-Inhibitoren z.B.Omeprazol berichtet worden. Die PPI -Einnahme ist in der Bevölkerung weit verbreitet. In den USA nehmen über 21 Millionen Menschen regelmässig PPI. Die PPI hemmen reversibel die DDAH. Sie bedingen dadurch einen ADMA-Anstieg von ca.30% sowie eine NO-Verminderung. Über die Einnahme von PPI in der vorliegenden Stichprobe gibt es keine Angaben. Es ist anzunehmen, dass auch die freie OTC-Abgabe wie auch die ärztlich verordnete und damit weit verbreitete Einnahme die vorliegenden ADMA-Werte beeinflusst.
Die vorgenannten ADMA-steigernden wie senkenden Einfluss- und Risikofaktoren sind also in überwiegendem Maße in beiden Gruppen gleichermassen wirksam.
Demgegenüber unterscheiden sich die Patientendiagnosen in den Gruppen ACS und NonACS wesentlich voneinander. Während in der Gruppe ACS die Diagnosen: akuter Myokardinfarkt, instabile und stabile Angina pectoris entsprechend dem Studiendesign 100% ausmachen, umfasst die Diagnosegruppierung beim NonACS-Kollektiv verschiedenste Diagnosen. Es steht das vertebrogene Schmerzsyndrom (44%) im Vordergrund. Bei letzterem ist eine ADMA-Erhöhung bisher nicht bekannt. Ein krankheits- bzw. diagnosespezifischer Einfluss liess sich also nicht nachweisen.

Zum Entlassungszeitpunkt also nach 3-7 Tagen kehren die ADMA-Werte möglicherweise auch therapiebedingt auf die Ausgangswerte zurück. Offensichtlich beruhigen sich die Stress-,

Medikamenten- bzw. entzündungsbedingten Veränderungen bei den NonACS Patienten, die bei ACS Patienten einschliesslich immunmodulatorischer Vorgänge noch weiter andauern. Die ACS-Patienten wurden u.a. behandelt mit CSE-Hemmern, ß-Blockern, oralen Nitraten, ACE-Hemmern, AT1- Antagonisten, Ca-Antagonisten.Verschiedene Studien haben unter dieser Therapie eine Abnahme der ADMA-Werte nachgewiesen. Bei ACE-Hemmern betrug die ADMA-Abnahme laut Literatur zwischen 12-20%. Auch scheint die Reduktion des oxidativen Stresses durch ß-Blocker eine Rolle zu spielen (Speranza et al. 2011).

Die Patienten der Gruppe NonACS bilden eine sehr heterogene Stichprobe hinsichtlich der Entlassungsdiagnosen. Nicht von allen Krankheitsbildern ist bekannt inwieweit sie Einfluß auf die ADMA-Konzentration haben. Eigene Beobachtungen wiesen nur punktuell ein Erhöhungspotential aus. Bei Infektionen und entzündlichen Prozessen wurde eine ADMA-Erhöhung beschrieben (Zoccali et al. 2007) ebenso bei Sepsis mit Multiorganversagen (Nijvelt et al. 2003a). Dies ist interessant, da die NonACS-Patienten unter anderem an Refluxoesophagitis, Pleuritis und fieberhaftem Infekt ohne eruierbaren Fokus litten. Ein anderer Proband dieser Gruppe stellte sich mit Vorhofflimmern, einer Herzrhythmusstörung bei der erhöhte ADMA-Konzentrationen beschrieben wurden (Liu et al. 2008, Cengel et al. 2008) vor. Desweiteren konnte bei einem Erkrankten erstmalig eine COPD diagnostiziert werden. Auch in der Pathogenese der Lungenerkrankungen scheinen erhöhte ADMA-Werte eine zentrale Rolle zu spielen (Wells et al. 2009, Kielstein et al. 2005). Allein an dieser unvollständigen Zusammenstellung von Krankheitsbildern, in deren Pathogenese oder in deren Ergebnis Veränderungen im Argininstoffwechsel eintreten, wird deutlich, dass ADMA keinesfalls ein myokardspezifischer bzw. spezifischer Marker für KHK zu sein scheint. So fanden Meinitzer et al. 2007 keine Korrelation zwischen ADMA und Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von angiographisch nachweisbarer KHK. Wang et al. 2008 beschrieben nur einen nichtsignifikanten Anstieg von ADMA und SDMA in Abhängigkeit von der Schwere der KHK.

4.2. Konzentrationsverläufe der Argininderivate in der Akutphase des klinischen Aufenthalts

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die L-Arginin, ADMA, SDMA-Konzentrationen in der Akutphase des klinischen Aufenthalts nicht konstant sind. Sie unterliegen im kurzfristigen Verlauf beträchtlichen Schwankungen. Hierbei konnten für die Gruppen ACS versus NonACS, mit versus ohne InHospital-Ereignis bzw. mit versus ohne Follow up Ereignis nahezu

identische Kurvenverläufe dokumentiert werden. Es zeigten sich signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten jedoch in der Regel nicht zwischen den Gruppen. Ursache sind wahrscheinlich die in der Akutphase des klinischen Aufenthalts gleichermaßen wirkenden Einfluss-, Stör-, Risiko- und pathogenetischen Faktoren mit ihren z.B. ADMA reduzierenden und steigernden Wirkungen wie z.B. akuter Stresss jeglicher Art, die Eskalation akut entzündlicher Veränderungen, akute Schmerzzustände, die Tagesrhythmik, klinisch relevante Schwankungen des Blutdrucks, der Glukose-,der Cholesterin-, Triglyceridspiegel, Änderungen der Ernährungs-, Genussmittel- und Rauchgewohnheiten, Medikamenteneinflüsse, eine invasive Diagnostik und Therapie und deren Kombinationen.

Frobert et al. beobachteten 2007 kurzfristige Erhöhungen der ADMA-Konzentration nach PCI. Sie interpretierten dies als Folge eines endothelialen Traumas durch den Eingriff. In der vorliegenden Studie erhielten 5 Probanden der Gruppe NonACS eine Koronarangiographie. Doch auch bei Ausschluß dieser Patienten aus der Vergleichsgruppe NonACS bleiben die charakteristischen Kurvenverläufe mit Anstieg der ADMA-Konzentration kurz nach Ereignis und späterem Abfall erhalten. Die Änderungen der Konzentrationen scheinen somit nicht spezifisch für das ACS zu sein. Sie treten offensichtlich auch bei anderen Erkrankungen auf. Auffällig erscheint, dass in beiden Gruppen ACS und NonACS die niedrigsten L-Arginin-Werte bei Aufnahme gemessen werden. Möglicherweise wird zu diesem Zeitpunkt L-Arginin (z.B. zur NO-Synthese bei Koronarischämie ect.) vermehrt umgesetzt. Im weiteren Verlauf sind dann steigende L-Arginin-Konzentrationen zu verzeichnen. Dies kann Ausdruck einer Besserung der Erkrankung unter der Therapie mit vermindertem Verbrauch oder bei vermehrter L-Arginin-Zufuhr z.B. durch eine veränderte Ernährung oder vermehrten Proteinkatabolismus sein. Interessanterweise erleiden die Patienten mit den höchsten L-Arginin-Werten zum Entlassungszeitpunkt, am häufigsten kardiovaskulären Ereignisse.

Die Methylarginine (ADMA, SDMA) zeigen initial ebenfalls einen Anstieg, im Verlauf nähern sie sich dann wieder den Ausgangskonzentrationen an. Dies kann ebenfalls Ausdruck einer vermehrten Synthese (z.B. durch vermehrten Proteinumsatz) sein. Der Abfall könnte ebenso auf die Besserung der klinsichen Symptomatik unter der Therapie (z.B. durch Einsatz ADMA-senkender Medikamente wie ACE-Hemmer, Allopurinol) zurückgeführt werden (Bae et al. 2005).

Betrachtet man die Konzentrationsverläufe in Bezug auf ein stattgehabtes In Hospital-Ereignis, so zeigen sich hier ebenfalls die höchsten L-Arginin-Konzentrationen zu den Zeitpunkten E und F. Wie schon für das ACS veranschaulicht, liegen die initialen ADMA-Werte unter den Endkonzentrationen zum Zeitpunkt F. Auch die L-Arginin/ADMA Ratio und ADMA/SDMA nimmt wieder den schon bei ACS und NonACS beobachteten charakteristischen Verlauf mit höheren Werten zu den Zeitpunkten E und F an.

4.3. Tagesrhythmik

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass für ADMA bei Patienten mit linksthorakalem Schmerzsyndrom eine 24-stündige Rhythmik vorliegt. Die Peakwerte lagen in der 4.-8. Morgenstunde. Ein zweiter Peak deutete sich wenn auch nicht statistisch signifikant für die ADMA-Werte zur 14.-22. Stunde an.
Der morgendliche Erkrankungsgipfel beim ACS und Schlaganfall ist in der Literatur gut dokumentiert. Er ist offensichtlich eng verbunden mit dem frühmorgendlichen ADMA-Peak, der vermehrten Plättchenaggregation, dem transitorischen Anstieg des Blutdrucks sowie der Blutviskosität und einer Abnahme des koronaren Blutflusses. Letztere Faktoren bedingen eine Ruptur vulnerabler Plaques.
Die vorliegenden Ergebnisse stehen prinzipiell im Einklang mit der einzigen Literaturmitteilung zur ADMA-Tagesrhytmik von Bergheanu et. al 2011.

74,8 % der Patienten in der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum 8-18 Uhr aufgenommen. Berücksichtigt man die Zeitverzögerung von Symptombeginn bis zur Klinikaufnahme von 4.0+/- 6.44 Stunden, ist sowohl für den morgendlichen wie auch für den abendlichen ADMA-Gipfel ein Zusammenhang denkbar. Die Aufnahmen über einen längeren Tageszeitraum sind dadurch hinreichend erklärt. Bei einer erneuten Analyse der Daten von Bergheanu (2011) deutet sich auch dort ein mässiggradiger 2.Gipfel in den Abendstunden an. Die zirkadiane Variation lag bei Bergheanu bei 0,08µMol/l ADMA, in der vorliegenden Studie mit 0,132 µMol/l ADMA fast doppelt so hoch.
Diese erheblichen ADMA-Tagesschwankungen und ihre Auswirkungen auf die NO-Bioverfügbarkeit führen wahrscheinlich zu einer permanenten Plättchenaktivierung, Auswirkungen auf den Blutdruck, die Vasokonstriktion/Vasodilatation und eine gestörte Relaxation. Der exakte Mechanismus dieser Tagesschwankungen und deren Ursache sind bis dato chronobiologisch nicht aufgeklärt. Möglich ist eine Beziehung zum renalen Funktionsrhytmus. Demgegenüber zeigten weder die ADMA-Synthese (PRMT) noch deren Abbau (DDAH) vergleichbare zirkadiane Schwankungen.

4.4. Risikostratifizierung

Bisherige Studien haben fast ausschliesslich Kranke und gesund erscheinende Probanden miteinander verglichen und entsprechend diagnostisch bewertet. Die vorliegenden Untersuchungen sollen eine Beurteilung der Aussagekraft der Argininparameter in der

Differentialdiagnostik des linksthorakalen Schmerzsyndroms ermöglichen. Der von verschiedenen Autoren beobachtete Zusammenhang zwischen erhöhter ADMA-Konzentration in der Akutphase und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität im Langzeitverlauf (Meinitzer et al. 2007, Schnabel et al. 2005, Nicholls et al. 2007, Maas et al. 2007b) stellte sich in der aktuellen Untersuchung nicht dar. Es fand sich bei Aufnahme kein signifikanter Unterschied der L-Arginin-, ADMA- und SDMA-Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne In Hospital- bzw. Follow up- Ereignis. Im Verlauf boten Probanden ohne Follow up-Ereignis signifikant niedrigere L-Arginin Konzentrationen zum Entlassungszeitpunkt F aber höhere Werte für SDMA nach 2h (Zeitpunkt B). Wohingegen sich zwischen Probanden mit und ohne In Hospital- Ereignis kein Unterschied zum Zeitpunkt F darstellte, jedoch höhere SDMA Konzentrationen zum Zeitpunkt C gemessen wurden. Möglicherweise stehen die höheren SDMA Konzentrationen bei Probanden mit In Hospital-Ereignis mit einer kurzzeitig eingeschränkten Nierenfunktion, wie sie im Rahmen von Komplikationen (z.B. nach Reanimation) häufig auftreten in Zusammenhang. Leider sind keine zeitlichen Verläufe der Kreatininkonzentration erhoben worden. Ebenso wurde der exakte Zeitpunkt der jeweiligen In Hospital- Ereignisse nicht dokumentiert. Kardiovaskuläre Ereignisse traten erwartungsgemäß ausschliesslich in der ACS-Gruppe auf.

Die vorliegenden Ergebnisse machen deutlich, dass die untersuchten Parameter hinsichtlich der diagnostischen Sensitivität und Spezifität für die Differentialdiagnostik des linksthorakalen Schmerzsyndroms keinen Beitrag liefern. Dabei liegt die diagnostische Sensitivität unter Zugrundelegung der angewandten Referenzbereiche besonders niedrig.

Die Daten von Jawalekar et al. 2013 für NO und ADMA an CAD-Patienten und Gesunden zeigen in eine ähnliche Richtung. Bemerkenswert sind die bei Ihnen angewandten niedrigeren Cut-off-Werte (NO <30µMol/l, ADMA <0.60µMol/l). Die diagnostische Sensitivität und Spezifität lag unter diesen Bedingungen auffallend niedrig (NO:53.2%/95.4%, ADMA:74.4%,82.8%). Gürel et al.2013 fanden an 35 Patienten mit und ohne okkulter CAD (Plaques an den Koronarien) bei dem üblichen Cut-off von 0.71µMol/l eine diagnostische Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 67 % für das ADMA. Auch hier fällt die diskriminative Power ausgesprochen moderat aus, wie auch die ROC-Kurvenanalyse zeigt. Demgegenüber zeigten die Untersuchungen von Djordjevic et al 2012 an Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris und an Myokardinfarkten AUCs über 0,9 und eine Sensitivität bzw.Spezifität von 81,5 -100% für ADMA und SDMA. Die Cut-off Werte lagen jedoch weit unter den bekannten Referenzwerten. Auch unterschieden sie sich erheblich zwischen stabiler/instabiler Angina pectoris sowie bei Myokardinfarkten. Die Referenzwertangaben der gesunden Kontrollgruppe waren deutlich höher angesiedelt. Der Cut-off von 0.71 µMol/l für das ADMA, wird von Ihnen als klinisch brauchbar angesehen. Oberhalb dessen steigt das Risiko einen Infarkt bzw einen Schlaganfall zu erleiden erheblich an.Weitere Untersucher

zeigten anhand der ROC-Analyse dass der ADMA-Wert bei Aufnahme mit einem AUC von 0,77 ein geeigneter Vorhersagewert für ungünstige kardiale Ereignisse und Tod sei. Der optimale Cut-off lag jedoch bei 1,37 mµol/l ADMA (Sensitivität 82%, Spezifität 65%, PPV 26 %, NPV 96%) (Sen et al.2011). Die vorliegenden Studienergebnisse bedürfen demnach einer Bestätigung durch Untersuchungen, die unter vereinheitlichten Studienbedingungen und Auswertekriterien bei Zugrundelegen eines definierten Cut-offs z.B. von 0.70 µMol/l erhoben werden. Dabei ist zu hinterfragen, ob die traditionell ermittelten Rereferenzbereiche (z.B. ADMA-cut off 0,70µMol/l) den lebenslang ablaufenden Prozess der Atherogenese hinreichend abbilden. Denkbar wären auch sogenannte „Gesundbereiche“, die an gesunden Kontrollprobanden am Beginn des Atherogeneseprozesses erhoben werden.
ADMA und insbesondere SDMA zeigen hochsignifikante Korrelationen zum PRO-ANP bzw. NT-PRO-BNP, den Markern für eine kardiale Dysfunktion (Abbildung 14). Steigende SDMA bzw. ADMA-Werte gehen demnach mit den Symptomen einer atrialen bzw. ventrikulären Dysfunktion und deren Schwere einher. Analoge Ergebnisse sind bereits für das NT-PRO-BNP berichtet worden (Isiklar et al.2012; Hsu et al.2012). Eine entsprechende Beziehung haben Isiklar et al 2012 bereits zwischen Homocystein und NT-PRO-BNP beobachtet. Einen Zusammenhang mit der Ejektionsfraktion konnten letztere nicht finden. Ungeachtet dessen hatte die NYHA Class IV gegenüber ClassI/II deutlich höhere ADMA-Werte. ADMA-Werte über 0,48 µMol/l waren bei ihnen mit erhöhten NT-PRO-BNP -Befunden und der höheren NYHA-Class III/IV vergesellschaftet. Auch hier waren höhere Kreatininwerte und damit niedrigere GFR auffällig. Die prädiktive Power des Plasma-ADMA für ungünstige kardiale Ereignisse und kardiale Dekompensation entsprach jener von NT-PRO-BNP. In der vorliegenden Studie war zu den klinischen Parametern der Ejektionsfraktion und der NYHA Klasse keine statistisch sicherbare Beziehung herstellbar.

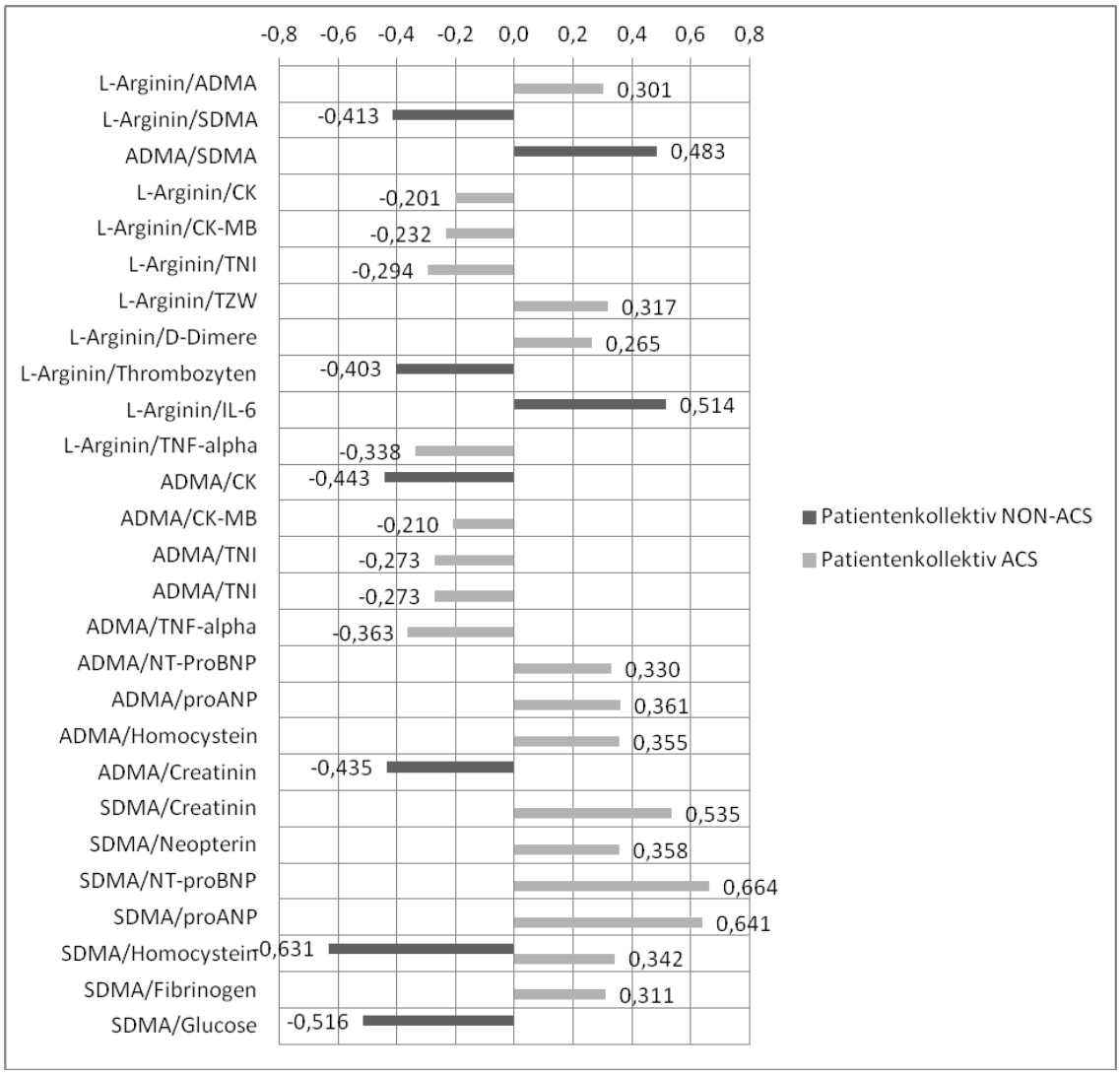


Abbildung 14: Gegenüberstellung der Korrelationsprofile ACS/NonACS, Signifikanzniveau 5%)

Die Parameter L-Arginin, ADMA, SDMA tragen auf Grund ihres unterschiedlichen korrelativen Verhaltens bei ACS versus NonACS-Patienten mit linksthorakalem Schmerzsyndrom gemeinsam mit den Nekroseparametern (CK, CK-MB, TNI/T, ausgewählten akute Phase Reaktanden (IL6, TNFalpha, hs-CRP) und weiteren Analyten (Kreatinin, D-Dimere, Glukose) zur Diskriminierung beider Untersuchungskollektive bei. Die Analyte SDMA/ADMA fokussieren sich dabei vorrangig auf die Erkennung einer kardialen Dysfunktion.

Zusammenfassend war eine individuelle Risikoabschätzung auf Grundlage der Argininderivate in unserer Untersuchung nicht möglich. Eine allgemeine Risikostratfizierung scheint ingesamt bevorzugt in großen Kohorten und bei multiplexen Untersuchungsprofilen denkbar wie es sich in der vorliegenden Untersuchung andeutet. Bereits bei geringen Konzentrationsunterschieden kommt es dann zu statistischen Signifikanzen. Ein Grund hierfür scheint zu sein, dass es sich

um hochregulierte Parameter handelt, welche für die Pathogenese der KHK bedeutsam sind und große Konzentrationsschwankungen physiologischerweise vermieden werden.

4.5. Argininderivate und Ereignisse

In Hospital-Ereignisse traten ausschliesslich und Follow up-Ereignisse überwiegend bei ACS-Patienten auf. Anamnestisch dominierte bei In Hospital-Ereignissen wie auch bei Follow up-Ereignissen ebenfalls das ACS. Alle übrigen anamnestischen Angaben entsprachen einander.
Die Basis-Laborwerte zeigten lediglich für die Leukozyten, Kreatinin und Glukose bei den In Hospital-Ereignissen und für Kreatinin und Glukose bei Follow up-Ereignissen höhere Werte als bei Patienten ohne Ereignisse.
Bei In Hospital-Ereignissen fanden sich sowohl im Gesamtkollektiv wie auch bei den ACS-Patienten keine Korrelationen zu den Argininderivaten. Im Gesamtkollektiv fiel bei Follow up-Ereignissen lediglich die positive Beziehung zum L-Arginin auf.
Die Werte der Argininderivate in der Akutphase von Patienten mit oder ohne In Hospital- Follow up-Ereignissen stimmten wie bereits die ACS/NonACS-Ergebnisse im Wesentlichen überein. Ausgenommen davon sind die höheren L-Argininwerte bei Follow up-Ereignissen zum Entlassungszeitpunkt F. Bemerkenswert sind auch die statistisch sicherbaren positiven Korrelationen zwischen L-Arginin und ADMA bei Patienten mit In Hospital-Ereignissen, die auch bei ACS-Patienten und im Gesamtkollektiv auftraten. Demgegenüber war letztere Beziehung nur bei den Patienten ohne Follow-up-Ereignis nachzuweisen. Auch Sen et al. 2011 beobachteten bei STEMI-Patienten mit steigenden ADMA-Werten eine Zunahme des L-Arginins.
Die Werteverläufe in der Akutphase von Patienten mit oder ohne In Hospital- bzw. Follow up-Ereignissen entsprechen von Ausnahmen abgesehen einander. Bemerkenswert sind also lediglich die höheren L-Argininwerte bei letzteren.
L-Arginin ist natürlicher Bestandteil unserer Nahrungsproteine. Der Gehalt an L-Arginin in verschiedenen Eiweißen variiert zwischen 3 bis 15%. So sind circa 15% der Aminosäuren in Walnüssen, 7 % der Aminosäuren in Fisch aber nur etwa 3% der Aminosäuren in Cerealien L-Arginin (Böger RH, 2008). L-Arginin ist eine semiessentielle Aminosäure, deren endogene Produktion unter normalen Bedingungen ausreichend ist nicht jedoch unter Stress mit einem erhöhten Bedarf (Visser et al. 2010). Über die Diät unserer Probanden kann leider keine Aussage gemacht werden. Eine detailierte Befragung hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten erfolgte nicht. Es wurde jedoch eine ausführliche Medikamentenanamnese, die auch Nahrungsergänzungmittel und freiverkäufliche Präparate einschloß, erhoben. Keiner der untersuchten Patienten nahm bei oder nach Studieneinschluß L-Arginin-Präparate ein.

Interessanterweise zeigte sich im kurzfristigen Verlauf bei allen Probanden ein nahezu einheitlicher Verlauf der Arginin-Konzentration. Das könnte auf die veränderte Ernährung während des Klinikaufenthaltes zurückzuführen sein. Aber auch ein vermehrter Proteinkatabolismus könnte dazu beitragen. Zu diskutieren ist desweiteren eine gesteigerte Arginin-Synthese über eine renale Glutamin-Citrullin Konversion mit nachfolgender Argininbildung mittels der Argininosuccinatsynthase und der Argininosuccinatlyase. Zu beachten ist fernerhin das Arginin über die Arginyl-tRNA-synthetase in verschiedene Proteine inkorporiert wird. Auch als Substrat für verschiedene metabolische Pathways ist das Arginin in Betracht zu ziehen. Z.B.: die Kreatinsynthese mittels der Arginine-glycin-amidinotransferase zu Guanidinoessigsäure und deren nachfolgende Konversion zum Kreatin; die NO-Synthese und die bereits erwähnte Argininumwandlung in Harnstoff und Citrullin durch die Arginasen. Letztere sind in zwei Isoformen aktiv: Arginase I im Zytosol, Arginase II in den Mitochondrien. In allen Patientengruppen (mit bzw. ohne In Hospital- Ereignis oder Follow up-Ereignis, ACS/Non ACS) lagen die L-Arginin-Konzentrationen bei Entlassung deutlich über den jeweiligen Baselinekonzentrationen. Es erscheint deshalb denkbar, dass sich erhöhte L-Arginin Plasma-Spiegel nicht nur positiv auf das kardiovaskuläre System auswirken, wie die erhöhte Ereignisrate im Follow up vermuten lässt. So könnte bei einem Mangel an dem NOS-Kofaktor: Tetrahydrobiopterin anstelle von NO ROS generiert werden (Loscalzo et al. 2003; Liu et al. 2013).

Desweiteren könnte ein gesteigerter Bedarf an L-Arginin dessen vermehrte Resorption auslösen. Aber auch eine Downregulation der Arginasen ist bei erhöhtem NO-Bedarf z.B. bei einer KHK als Ursache für die hohe L-Argininkonzentration zu diskutieren. In Frage kommt aber auch eine Hemmung der Arginasen durch die weit verbreiteten erhöhten Harnsäurespiegel auf Grund einer ADMA bedingten Hemmung der ATP-Synthese und dem damit verbundenen AMP-Anstieg (He et al. 2013). Da L-Arginin vor allem renal ausgeschieden wird, könnte auch eine verminderte Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen eines ACS zu einer erhöhten L-Arginin-Konzentration beitragen. In der vorliegenden Untersuchung hatten Probanden mit ACS ebenso wie Patienten mit Follow up- Ereignis signifikant höhere Kreatininwerte als die jeweilige Vergleichsgruppe. Allerdings ergab sich keine direkte Korrelation zwischen L-Arginin-Konzentration und Kreatinin. Es ist aber auch zu hinterfragen, ob die angestiegenen plasmatischen L-Argininwerte auch zu höheren intrazellulären Argininwerten führen bzw. sich die Werte extra-intrazellulär angleichen. Letztere Assoziationen könnten dazu beitragen, dass die extrazellulären Argininwerte eher die zellulären Werte repräsentieren. Auch dieser Sachverhalt ist letztlich ungeklärt.

Lu et al. (2011), (Schnabel et al. 2005) und (Gürel et al. 2013), (Hsu et al. 2012) fanden steigende ADMA-Werte bei CAD-Patienten, die in einer Follow-up Periode Myokardinfarkte, Schlaganfälle u.a. erlitten bzw. kardial bedingt verstarben. Sie definierten damit ADMA als

unabhängigen Risikofaktor für eine Langzeitmortalität. Leong et al.2008 fanden bei einer Zunahme des ADMA um 0.15µMol/l bereits einen Ereignisanstieg von ca 30% über einen Zeitraum von 24 Jahren. Hsu et al. 2012 definierten anhand einer ROC-Analyse einen Cut off von 0,48µMol/l ADMA für das vermehrte Auftreten von ungünstigen kardialen Ereignissen und kardialer Dekompensation (AUC: 0,66/Sensitivität: 66.3%/Spezifität: 63.5%). Das Risiko für die vorgenannten Ereignisse steigt danach um das 2,16 fache.
Meinitzer et al. 2007, Siegerink et al. 2013 sowie Wang et al. 2009 konnten in ihren Studien ADMA als unabhängigen Risikofaktor nicht bestätigen. Letztere führten die ADMA-Anstiege auf eine reduzierte Nierenfunktion unter Berücksichtigung des ADMA mindernden Einfluss des Rauchens zurück. In der vorliegenden Studie fanden sich ebenfalls höhere Kreatininwerte und damit eine niedrigere GFR bei ACS-Patienten sowie bei Patienten mit In Hospital- bzw. Follow-up-Ereignissen. Levin et al.2013 untersuchte 2546 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einer GFR zwischen 15 und 45 ml/min/1,73qm über einen Zeitraum von 3 Jahren. Die ADMA-Werte nahmen marginal aber statisitisch gesichert (hohe Probandenzahl) mit abnehmender GFR zu. Der mittlere Unterschied zwischen der GFR unter 20 und über 30 ml/min betrug gerade einmal 0,03 µMol/l. Das hat klinisch wahrscheinlich keine Bedeutung. Siegerink et al.2013 fanden bei Patienten mit stabiler Angina pectoris über einen Zeitraum von 8,1 Jahren mit steigenden ADMA-Werten eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamt-Mortalität. Dieser Zusammenhang verschwand bei Berücksichtigung einer Vielzahl von Einflussfaktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, BMI, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, RR syst./diast., Kreatinin/GFR, Raucherstatus, Myokardinfarkten in der Anamnese, Diabetes mellitus, Diuretika-, ACE-Hemmer-Einnahme usw. Sie postulierten eher eine Beziehung zum SDMA. Auch Gore et al. 2013 bestätigten in Ihren Untersuchungen an 3523 Patienten, dass SDMA als besseren unabhängigen Risikomarker für die kardiale Ereignisse und die Gesamtmortalität darstellt. In gleiche Richtung zielten auch die Studienergebnisse von Djordjevic et al. 2012. Letztere definierten für das SDMA einen cut off von 0,83 µMol/l. Sie postulieren, daß SDMA ein Parameter mit bedeutenderer klinischer Aussagekraft bei allen ischämischen Herzerkrankungen sei. Alle weiteren anamnestischen und klinischen Daten wie z.B. Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, therapeutische Maßnahmen, Diabetes mellitus u.a.unterschieden sich in der vorliegenden Studie bei Patienten mit oder ohne In Hospital- bzw. Follow-up Ereignissen nicht. Offenbar egalisieren die ADMA-Spiegel vermindernden Faktoren wie Rauchen, Medikamenteneinflusse (ASS, Antioxidantien, Statine, Aldosteronantagonisten, Insulin, Östrogene), Überschüsse an Arginin und der Kofaktoren (Tetrahydrobiopterin), körperliches Training, Diabetes mellitus, die ADMA erhöhenden Einflüsse wie Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, HDL-Choesterinverminderung, Hyperhomocysteinämie, Inflammation, akuter Stress, Mangel an Arginin und Kofaktoren,

reduzierte Antioxidantienkapazität, GFR-Verminderung, Medikamenteneinflüsse (Omeprazol), Alter, Adipositas. Diese Ausgewogenheit der ADMA-Ergebnisse trägt in der vorliegenden Untersuchung offenbar dazu bei, dass weder zwischen ACS/NonACS-Patienten noch mit oder ohne In Hospital- bzw. Follow-up-Ereignisse Unterschiede der Argininderivatkonzentrationen auftreten. He et al. 2013 haben deshalb um diese Effekte zu verifizieren ein Multimarker gestütztes Metabolic Balance Model vorgeschlagen. Anhand von Matrixgleichungen beim akuten Myokardinfarkt wurden die Interaktionen des Multi-Marker Profils quantifiziert. Überraschernderweise fand auch Böger et al. 2009(a) am Framingham Studienkollektiv keinen Einfluss des Diabetes mellitus auf die ADMA-Werte obwohl die Hyperglykämie, die gestörte Glukosetoleranz, wie auch die Insulinresistenz in der einschlägigen Literatur für einen Anstieg der ADMA-Werte verantwortlich gemacht wird. Für die ADMA-Erhöhung wird eine Hyperglykämie bedingte Hemmung der DDAH angenommen.

Auch bei Isiklar et al.2012 glichen sich die diabetischen und die nicht diabetischen ADMA-Werte einander an. Damit ging auch der Langzeiteinfluss auf die Prognose verloren (Lu et al 2011). Demgegenüber bestand zwischen Diabetes-Patienten unter Insulintherapie gegenüber denen mit oralen Antidiabetika nur ein minimaler aber signifikanter Unterschied. Die Untersuchungen von Meinitzer et al an Patienten mit Typ2 Diabetes erbrachten ebenfalls nur marginal höhere Werte gegenüber Nichtdiabetikern. Bei jungen Diabetes mellitus Typ1 Patienten ohne Mikroalbuminurie, periphere Gefäßerkrankungen und einer endothelialen Dysfunktion war ebenso kein Einfluss auf die ADMA-Ergebnisse festzustellen (Djordjevic et al. 2012). Die Gründe dafür sind bisher unklar. Demgegenüber fand Surdacki et al 2013 in ihren Untersuchungen an 80 Patienten mit einer stabilen Angina pectoris in einer Follow up-Untersuchung über 4,5 Jahre die erwartet höheren ADMA-Werte bei Manifestation einer gestörten Glukosetoleranz und damit einem Diabetes mellitus Typ2. Auch Jawalekar et al.2013 bestätigten an 240 Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ohne kardiovaskulären Erkrankungen niedrigere und mit kardiovaskulären Erkrankungen höhere ADMA-Werte. Eine ADMA-Erhöhung tritt also beim Diabetes mellitus nur auf, wenn gleichzeitig eine chronische kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt. Aber beim Diabetes mellitus liegt a priori ein hohes Risiko für eine koronare Herzerkrankung, einen Schlaganfall, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Kardiomyopathie, ein chronisches Herzversagen u.a. vor (Jawalekar et al. 2013).

Diese kontroversen Ergebnisse könnten insgesamt auf unterschiedliche Definitionen der CAD und deren Schweregrade (z.B.Ausschluss von Patienten mit ACS), ethnische Unterschiede, aber nicht vergleichbare Untersuchungskollektive einschliesslich der Ein-und Ausschlusskriterien, unterschiedliche Profile der die Argininderivatkonzentrationen vermindernden und steigerndenFaktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, BMI, GFR, Blutdruck, Diabetes mellitus

(Glukose/HbA1c), Medikamenteneinflüsse u.a. und deren Ausprägung und damit variierende Risikokonstellationen zurückgeführt werden.

4.6. Allgemeine und spezielle Zusammenhänge

4.6.1. ADMA/SDMA und Kreatinin

Im Gesamtkollektiv konnte die in der Literatur überwiegend beschriebene, positive Korrelation zwischen SDMA bzw. ADMA/SDMA-Ratio und Kreatinin bestätigt werden. Bei den ACS-Patienten fand sich einerseits ebenfalls eine positive Beziehung von SDMA zum Kreatinin, jedoch eine negative zur ADMA/SDMA-Ratio. ADMA folgte einem Trend entsprechend dem SDMA. Demgegenüber konnte bei den NonACS-Patienten eine negative Beziehung von ADMA bzw. ADMA/SDMA Ratio zum Kreatinin gefunden werden.
In der Literatur wird überwiegend bei Patienten mit allgemeiner Arteriosklerose, chronischen Herzkrankheiten eine positive Beziehung von Kreatinin zum ADMA beschrieben. Generell ist diese Korrelation jedoch nicht reproduzierbar wie in der vorliegenden Untersuchung. Dem entspricht auch das inverse Verhalten der GFR (vorherrschend negative, vereinzelt keine Korrelation). Diese Beobachtungen gehen mit Ergebnissen anderer Studien (Nijvelt et al. 2002; Lu et al. 2011) konform. Die heute bekannten Eliminationswege beider Moleküle erklären diesen Sachverhalt weitgehend. SDMA wird ausschließlich renal eliminiert, wohingegen ADMA nur zu circa 20% renal ausgeschieden und zu etwa 80% durch DDAH renal aber vor allem hepatisch metabolisiert wird. Es konnte nachgewiesen werden, dass die DDAH in der Leber hochexprimiert wird und den Großteil des täglich anfallenden ADMA abbaut. Daher sind schon leichte Nierenfunktionsstörungen mit erhöhten SDMA, aber noch nicht mit erhöhten ADMA-Werten assoziiert. Erst bei einer höhergradigen Niereninsuffizienz finden sich auch erhöhte ADMA-Konzentrationen. Ursächlich hierfür scheint eher der verminderte renale ADMA-Abbau (auf Grund einer verminderten renalen DDAH-Aktivität) als die verminderte renale Exkretion zu sein (Isiklar et al. 2012). Einige Autoren begründen damit auch den fehlenden Zusammenhang zwischen GFR und ADMA.

4.6.2. SDMA/ADMA und Alter

Für die SDMA-Werte zum Einschluss-Zeitpunkt A ergab sich eine positive Korrelation zum Alter. Dieser Altereinfluss wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben (Bode-Böger et al. 2006, Fliser et al. 2005). Der physiologische altersabhängige Rückgang der Nierenfunktion könnte dafür verantwortlich zu sein.

Auch beim ADMA wird überwiegend eine Beziehung zum Alter mitgeteilt. So fanden Lu et al. 2011 an 997 Patienten mit obstruktiver CAD eine signifikant-positive Beziehung zum Alter (r=0,25). Demgegenüber erbrachten eine Reihe Studien keinen Zusammenhang zwischen ADMA und dem Alter wie auch in der vorliegenden Untersuchung.

4.6.3. ADMA und Homocystein

Erhöhte Homocysteinwerte sind als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert worden. Die Hyperhomocysteinämie wird auf angeborene Enzymdefekte, Niereninsuffizienz, erworbene Stoffwechselstörungen z.B.Folsäuremangel, Vit-B-Mangelzustände u.a. zurückgeführt. Diätsupplementation mit B-Vitaminen und Folsäure nicht aber mittels L-Arginin soll die Plasma-Homocysteinwerte normalisieren (Sydow et al. 2003).
Bemerkenswert ist die hochsignifikante Korrelation von ADMA zum Homocystein bei ACS-Patienten. 17% der Variabilität von ADMA soll durch Homocystein bedingt sein (Isiklar et al. 2012). Letztere Beziehung liess sich nur beim ACS nicht jedoch bei den NonACS-Patienten nachweisen. Ähnliche Assoziationen sind in der Literatur bereits beim Schlaganfall, M. Alzheimer, Karotis-Restenose, SLE, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämien, okkulte Plaques und obstruktive CAD u.a. beschrieben worden (Isiklar et al. 2012). Zwischen erhöhten Homocysteinwerten und der GFR besteht eine statistisch signifikante inverse Beziehung, die letztendlich auch die ADMA-Befunde beeinflusst. (Isiklar et al. 2012). Beachtenswert sind auch die wechselseitigen Beziehungen von Homocystein und ADMA zum NT-PRO-BNP.
Erhöhte Homocysteinwerte sind desweiteren unabhängig von den konventionellen Risikofaktoren assoziiert mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Dierkes et al. 2004; Gürel et al. 2013). Steigende Homocysteinwerte sollen bei CAD-Patienten, wie auch beim Diabetes mellitus unter geringen Acetylsalicylsäure-Gaben die Antiplättchen Effekte reduzieren. Steigende Homocysteinwerte tragen damit zur Acetylsalicylsäure-Resistenz bei. Hohe Acetylsalicylsäuredosen führen bei steigenden Homocysteinwerten auf Grund der acetylierenden Eigenschaften zu intensivierten Antiplättchen Wirkungen (Karolczak et al. 2013).Vitamin B und Folsäure Supplementationen haben bei Patienten mit einer Hyperhomocysteinämie keinen Einfluss auf die ADMA bzw. SDMA-Befunde (Sydow et al. 2003). Auch die Endothel-abhängige Vasodilatation änderte sich trotz der Reduktion der Homocysteinwerte nicht. Unter L-Arginin- Gaben besserte sich jedoch die endotheliale Dysfunktion bei absinkenden ADMA-Werten. Damit wird deutlich, dass die Beziehung von Homocystein zur Endothelfunktion von indirekter Natur ist. Anscheinend spielt der direkte Einfluss von ADMA auf die NO-Synthase und damit auf die endotheliale Dysfunktion die entscheidende Rolle. Die Antagonisierung dieses Effekts durch L-Arginin-Gaben unterstreicht diese Ansicht (Sydow et al. 2003).

Vorgenannte Homocysteinwirkungen sind pathobiochemisch verständlich. Mit zunehmender ADMA-Synthese wird aus S-adenosyl-L-Methionin als Methylgruppendonator in steigendem Maße Homocystein. Aus einem Mol ADMA entstehen 2 Mol Homocystein (Dierkes et al. 2004). Homocystein ist demnach ein Marker für ein zunehmendes ADMA. Auffällig sind die nahezu identischen Korrelationskoeffizienten (r=0,3-0,4) beider Analyte (Isiklar et al 2012). Möglicherweise führen zur Homocysteinverminderung beitragende Interventionen auch zu einer ADMA-Abnahme. Die Homocysteinwirkungen beruhen im Wesentlichen auf der Bildung von Disulfidbindungen an den Sulfhydrylgruppen des katalytischen Zentrums der DDAH (potenter Inhibitor der DDAH). Damit einher geht die Produktion von freien Radikalen, die mit NO reagieren und deren Bioverfügbarkeit reduzieren. Ausserdem kommt es durch Nitrosylation und direkte Bindung des Homocysteins an das katalytische Zentrum zu einer DDAH-Hemmung. Die DDAH-Hemmung soll von grösserer Bedeutung für die ADMA-Erhöhung sein als eine gesteigerte Methylation. Dagegen wird in der Literatur vereinzelt auch über Studien berichtet, die diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten.

4.6.4. ADMA und kardiale Dysfunktion

Das SDMA und ADMA zeigt eine hochsignifikant positive Korrelationen zum Pro-ANP und NT-ProBNP, den Markern für eine kardiale Dysfunktion. Steigende ADMA-Werte gehen demnach mit dem Symptom einer zunehmenden atrialen bzw. ventrikulären Dysfunktion einher. Analoge Ergebnisse sind bereits für das NT-ProBNP berichtet worden (Isiklar et al 2012).
Die Parameter ADMA, SDMA und L-Arginin tragen gemeinsam mit den kardialen Nekroseparametern (CK, CK-MB, TNT/I), den Akute-Phase-Proteinen (TNFalpha, Neopterin, Fibrinogen, Leukozyten u.a.) und weiteren ausgewählten Analyten zur Abgrenzung der ACS- von den NonACS-Patienten bei (siehe Abbildung: 22).

4.6.5. ADMA und Fettstoffwechselparameter

Bei den Cholesterinparametern (Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin) und den Triglyceriden sind die Literaturangaben zum ADMA ausgesprochen kontrovers. Überwiegend wird keine statistisch zu sichernde Beziehung zum ADMA beschrieben (Isiklar et al. 2012). Ungeachtet dessen werden vereinzelt sowohl positivewie auch negative Korrelationen im Schriftum mitgeteilt (Lu et al. 2011). Lorin et al. fanden 2013 eine ausgeprägte negative Korrelation zwischen dem ADMA und niedrigen HDL-Cholesterinwerten. Die Patientengruppe mit niedrigeren HDL-Cholesterinbefunden hatte danach signifikant höhere

ADMA-Ergebnisse. CAD-Patienten mit niedrigen HDL-Cholesterinwerten sollen mehr Risikofaktoren wie z.B.Diabetes mellitus, Übergewicht, Hypertriglyceridämien u.a. aufweisen. Sie ensprechen damit dem atherogenen Dyslipämie-Phänotyp. Eine positive Beziehung von HDL-Cholesterinwerten zum SDMA fand sich in der vorliegenden Studie nur bei den NonACS-Patienten. Bei ACS-Patienten stellte sich die bereits erwähnte inverse aber statistisch nicht zu sichernde Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und ADMA bzw.SDMA dar. Die übrigen Fett-(LDL-Cholesterin bzw.Triglyceride) und Entzündungsmarker verhielten sich unabhängig von den Argininparametern. Andere Untersucher fanden einen Zusammenhang. Dabei sollen (oxidiertes) LDL-Cholesterin die Expression von ADMA-generierenden Enzymsystemen z.B.Upregulation von PRMTs stimulieren. Demgegenüber fand Djordjevic et al. 2012 eine statistisch sicherbare positive Korrelation zum ADMA beim Gesamtcholesterin und den Triglyceriden an Patienten mit Myocardinfarkten und stabiler Angina pectoris. In der gleichen Untersuchung liess sich demgegenüber bei Patienten mit instabiler Angina pectoris kein Zusammenhang herstellen.Desweiteren beobachteten die Autoren bei stabiler Angina pectoris eine signifikante Beziehung zum SDMA. Auch diese Untersuchungen belegen das widersprüchliche Verhalten dieser Parameter. Es ist nicht plausibel, dass sich bei einer stabilen Angina pectoris korrelative Beziehungen zum ADMA/SDMA nachweisen lassen, die bei einer instabilen Angina pectoris verschwinden. Die Beziehung von LDL-Cholesterin zum ADMA bleibt weiterhin unklar (Isiklar et al. 2012).

4.6.6. ADMA und Blutdruck

In der Literatur werden für den Blutdruck (systolisch wie diastolisch) vorwiegend positive Beziehungen zum ADMA beschrieben. Die ADMA-Mittelwerte bei Lu et al 2011 unterschieden sich bei Patienten mit und ohne Hypertonie nur um 0,02 mµol/l ADMA. Diese klinisch nicht relevante Differenz ist wahrscheinlich auf Grund der hohen Patientenzahl statistisch signifikant. Andere negieren jegliche Korrelationen zur Hypertonie (Isiklar et al. 2012). Das steht im Einklang mit der vorliegenden Untersuchung. In den Untersuchungen von Djordjevic et al 2012 stellten sich positive statisitisch sicherbare Beziehungen zum ADMA und SDMA bei Hypertonie-Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht aber bei denen mit instabiler Angina pectoris und Myocardinfarkten dar. Diese Ergebnisse stellen damit einen Zusammenhang eher in Frage als sie ihn bestätigen. Bei Patienten mit peripherer arterieller Gefäßerkrankung und erhöhten Homocystein-sowie ADMA-Werten kam es unter der Einnahme von B-Vitaminen, Folsäure und gleichzeitiger L-Arginin-Supplementation zu keiner Veränderung des systemischen Blutdrucks (Sydow et al. 2003). Demgegenüber fiel nach einer L-Arginin-Infusion der Blutdruck ab (Cooke et al. 2011).

4.6.7. ADMA und Entzündungsparameter

In der Literatur läßt sich überwiegend sowohl ein positiver bis fehlender Zusammenhang vom hs-CRP bzw. IL6 zum ADMA wie in der vorliegenden Untersuchung finden. Daten zum IL10, Neopterin, TNFalpha existieren nicht. Bemerkenswert ist in der vorliegenden Studie sowohl bei ACS-Patienten wie auch bei NonACS-Patienten die negative Korrelation von ADMA zum TNF alpha.

Gürel et al. 2013 fanden bereits bei einer okkulten CAD (mit Plaques) höhere aber nicht signifikante hs-CRP-Befunde gegenüber einem plaquesfreien Patientenkollektiv. Hs-CRP ist ein effizienter Marker einer subakuten bis chronischen systemischen Entzündung und als solcher erhöht bei CAD wie Myokardinfarkten, Schlaganfällen u.a (Sen et al. 2011). Bei STEMI-Patienten konnte mit steigenden ADMA-Werten neben einer Abnahme der STR-Rate, der Ejektionsfraktion, der Zunahme der In Hospital und Follow up-Ereignisse auch ein CRP- und L-Arginin-Anstieg nachgewiesen werden. Hs-CRP soll (bei Aufnahme gemessen) bei ACS-Patienten von erheblichem prognostischen Wert sein (Sen et al. 2011). Möglicherweise führen die endotheliale Dysfunktion im chronischen Prozess der Arteriosklerose über eine Gefäßentzündung und Endothelschädigung zum CRP-Anstieg. Zahlreiche experimentelle und klinischeStudien haben gezeigt, dass hs-CRP zum Ausmaß einer koronaren Arteriosklerose und Kalzifikation sowie Plaquesbildung nicht in Beziehung steht.So konnte auch kein Zusammenhang zwischen hs-CRP und einem MDCT-Score gefunden werden.

In den Untersuchungen von Djordjevic et al. 2012 an 308 Probanden fand sich einerseits eine signifikante positive Korrelation von CRP/ADMA bei Myocardinfarktpatienten, die bei stabiler und instabiler Angina pectoris wieder verschwand. Beim SDMA fand sich dieser Zusammenhang lediglich bei der instabilen Angina pectoris nicht aber beim Myocardinfarkt und der stabilen Angina pectoris.

5. Zusammenfassung

5.1. Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), ein endogener kompetitiver Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase, als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor diskutiert worden. Erhöhte ADMA-Konzentrationen sollen mit einem erhöhten Risiko für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse und Tod vergesellschaftet sein. Das Verhalten der ADMA-Konzentration im Rahmen des Akuten linksthorakalen Schmerzsyndroms koronarer und nicht koronarer Genese ist bislang nicht ausreichend untersucht.
Ziel der vorliegenden Studie war es, ADMA hinsichtlich seiner diagnostischen, differentialdiagnostischen und prognostischen Aussagkraft bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) und linksthorakalem Schmerzsyndrom nicht koronarer Genese (NonACS) zu evaluieren. Zusätzlich wurde der kurzfristige Verlauf der ADMA-, SDMA- und L-Arginin-Serumkonzentrationen einschließlich tagesrhythmischer Schwankungen in der Akutphase des klinischen Aufenthalts untersucht.

Die ADMA, SDMA und L-Arginin-Konzentration im Serum wurde bei 115 Patienten gemessen. Diese stellten sich in der Notaufnahme mit linksthorakalen Schmerzen unter 24 Stunden Dauer vor. Dabei konnten 90 Probanden der Gruppe Akutes Koronarsyndrom und 25 Patienten der Gruppe NonACS zugeordnet werden. ADMA, SDMA und L-Arginin wurden jeweils 0, 2, 4, 24, 72 Stunden nach Einschluss sowie zum Entlassungszeitpunkt bestimmt. Die Messung erfolgte mittels Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie. Dem klinischen Aufenthalt schloss sich ein Follow-up von maximal 36 Monaten an.

In dem untersuchten Studienkollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ADMA- und SDMA-Konzentrationen von Patienten mit ACS bzw. NonACS. Die in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägten Profile von ADMA-reduzierenden und steigernden Einfluss-, Stör- und Risikofaktoren beeinflussen offensichtlich in der Akutphase des klinischen Aufenthalts die ADMA-Ergebnisse gleichermassen. Ein krankheits-diagnosespezifischer Einfluss auf die ADMA -Befunde konnte nicht beobachtet werden. Auch bei gleicher prästationärer Symptomdauer war kein Unterschied zwischen ACS und NonACS festzustellen. Die ADMA/SDMA-Konzentrationen unterlagen im Kurzzeitverlauf signifikanten Werteschwankungen. Nach initialem Anstieg wurden sowohl bei ACS-Patienten als auch NonACS Probanden spätestens zum Entlassungszeitpunkt die Ausgangswerte wieder erreicht.

Identische Kurvenverläufe ergaben sich auch bei den Patienten mit In Hospital-und Follow up-Ereignissen. Jedoch war in der Regel zwischen den betrachteten Gruppen kein Unterschied statistisch sicherbar.
Die engen Korrelationen von ADMA und insbesondere SDMA zu den Parametern Pro-ANP und NT-proBNP weisen die vorgenannten Methylarginine als Marker für eine kardiale Dysfunktion aus.
Eine Prognoseabschätzung hinsichtlich ungünstiger kardialer Ereignisse und Tod beim linksthorakalen Schmerzsyndrom war an Hand der ADMA-und SDMA-Befunde nicht möglich.
Allgemeine und spezielle Zusammenhänge der Argininderivate zu einer Vielzahl von Einfluss- und Störgrössen, Risiko-und pathogenetischen Faktoren sind in der Literatur wiederholt beschrieben. In der vorliegenden Studie werden einige dieser Ergebnisse bestätigt (Zusammenhang zwischen SDMA und Kreatinin/GFR, Alter, Hyperhomocysteinämie, HDL-Verminderung). Bei folgenden Parametern (Hypercholesterinämie-gesamt, Hypercholesterinämie-LDL, Hypertriglyceridämie, hsCRP, RR systolisch/diastolisch) scheint vordergründig keine definitive Beziehung zu den Methylargininen zu bestehen.
Die vorliegende Untersuchung beobachtete eine 24-stündige Rhytmik bei ADMA mit Peakwerten frühmorgendlich. Dies steht im Einklang mit dem Tages-Erkrankungsgipfel für den Herzinfarkt und den Schlaganfall.

Zusammenfassend bleibt der differentialdiagnostische und prognostische Wert der ADMA-Bestimmung im Rahmen des linksthorakalen Schmerzsyndrom weiter klärungsbedürftig. Dazu sind offenbar weitere Untersuchungen notwendig.

5.2. Summary

In the last years asymmetric dimethylarginine an endogenous competive inhibitor of nitric oxide synthase has been discused as independent cardiovascular risk factor. Elevated ADMA concentrations are associated with higher risk for cardiovascular events and death. ADMA concentrations in the setting of acute coronary syndrome in comparision to chest pain other than ACS has not been investigated yet.

The present study aimed at the evaluation of ADMA as a possible diagnostic, differentialdiagnotic and prognostic marker in patients with acute chest pain. In addition we focused on changes of ADMA-, SDMA- und L-Arginin-concentrations due to day-time in the acute phase during hospital stay.
ADMA, SDMA und L-Arginin-concentration in serum were measured in 115 patients. These patients presented in the emergency room with chest pain for less than 24 hours. 90 patients

were assigned to the group acute coronary syndrome (ACS) und 25 patients to the group chest pain other than ACS (NonACS). ADMA, SDMA und L-Arginin have been measured 0, 2, 4, 24, 72 hours after inclusion of study and at discharge. Measurement was performed using liquid-chromatography-tandem-mass spectrometry. After discharge from the hospital the patients participated in a follow up phase which lasted 36 month as a maximum.

In our patients no significant difference between ADMA- and SDMA-concentration in patients with acute coronary syndrom and patients with chest pain other than ACS could be found. In both groups we found similar profils of ADMA-reducing and ADMA-increasing factors that seem to influence ADMA concentrations obviously likewise during the acute phase of hospital stay. There was no influence on ADMA concentration due to specific disease or diagnosis detectable.
We are able to report significant changes in ADMA/SDMA concentrations during hospital stay. Initial we found increasing concentrations. Later on at least at time of discharge the values decreased at that level that has been seen at the beginning in ACS patients as well as in NonACS patients. Identical curves can be shown for patients with In Hospital- and Follow up-events, but again there was no statistical difference between the groups.

The correlation between ADMA und especially SDMA on the one hand and PRO-ANP and NT-PRO BNP on the other suggest the argine derivates to be markers for cardiac dysfunction.

It was not possible to predict cardiac events and death in patients with left thoracal pain due to ADMA- or SDMA-concentrations.

General and special connections between methylarginine derivates and many influence-, risk- and pathogenetic factors are described in the literature. In our study some of these results were consistent with literature for example coherence between SDMA and Creatinine/GFR, age, hyperhomocysteinemia, low-HDL).
Following parameters did not show a definitive relation to the methylarinine derivates as hypercholesterinemia, high-LDL, hypertriglyceridemia, hsCRP and systolic/diastolic blood pressure.
In our study we noticed a 24-hour day-time rhythm in arginine derivate concentrations with peaks in the early moring. This is consistent with day-time-summit in occurence of acute myocardial infarction and stroke.

To sum up the diagnostic and prognostic value of ADMA in the setting of acute chest pain still needs further investigation. Former studies seem to be necessary.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACE Angiotensin converting enzyme
ACS Akutes Koronarsyndrom
ADMA asymmetrisches Dimethylarginin
AMI akuter Myokardinfarkt
ANP atriales natriuretisches Peptid
ARB Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASS Acetylsalicylsäure
AT-1 Angiotensin-1
ATP Adenosintriphosphat
ATRA All-Trans-Retinsäure
BMI body mass index
BNP Brain Natriuretic Peptide
Ca Kalzium
CAD coronary artery disease
CAT Transportsystem für kationische Aminisäuren
cGMP cyclisches GMP
CK Creatin-Kinase
CK-MB Creatin-Kinase (Myokardtyp)
COPD chronic obstructive pulmonary disease
CRP C-reaktives Protein
CS cardiogenic shock
CSE Cholesterinsyntheseenzym
CVD Cardiovascular disease
DDAH Dimethylarginindimethylaminohydrolase
ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GFR glomeruläre Filtrationsrate
GMP Guanosinmonophosphat
HDL High Density Lipoprotein
HMG-CoA 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA
HPLC-Tandem MS Flüssigkeitschromatographie-Tandem Massenspektrometrie
Hs-CRP high sensitive CRP
IL Interleukin
KHK koronare Herzkrankheit

LC-MS Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie

LDL Low Density Lipoprotein

LPS Lipopolysaccharid

MDCT Score Multi-Detector Computed Tomography

NADPH Nicotinamidadenindinukleotidphophat

NMMA Monomethylarginin

NO Stickstoffmonoxid

NOS Stickstoffmonoxidsynthase

NPV negative predictive value

NSTEMI Nicht ST-Segment Elevationsmyokardinfarkt

NYHA New York Heart Association

OGTT oraler Glucosetoleranztest

OTC „over the counter"-Präperate

pAVK periphere arterielle Verschlußkrankheit

PCI perkutane koronare Intervention

PCT Procalzitonin

PPAR Peroxisome Proliferator Activated Receptor

PPI Protronenpumpeninhibitor

PPV positive predictive value

PRMT Proteinargininmethyltransferase

PXR Pregnan-X-Rezeptor

RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RAGE Receptor for Advanced Glycation Endproducts

ROS Reactive Oxygen Species

SAH S-adenoysl Homocystein

SAM S-adenosyl Methionin

SCF Slow Coronary Flow

SDMA symmetrisches Dimethylarginin

SNIP Single Nucleotide Insertion Polymorhismus

STEMI ST-Elevation Myokardinfarkt

STR ST-Segment Resolution

TNF Tumornekrosefaktor

TNI Troponin I

TNT Troponin T

VASP Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

7. Literaturverzeichnis

Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stühlinger M, Psao PS (2001) Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001;88:1201-1213.

Abedini SW, Meinitzer A, Hohne I, März W, Weihrauch G, Fellstrom B, Jardine A, Holdaas H (2010) Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all cause mortality in renal transplant recipients.
Kidney int. 2010;77:44-50.

Achan V, Tran CT, Arrigoni F, Whitley GS (2002) All-trans-retinoic acid increases nitric oxide synthesis by endothelial cells: a role for the induction of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circ Res 2002;90:764-769.

Achan V,Broadhead M,Malaki M,Whitley GS,Leiper J,MacAllister R,Vallance P, (2003) Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1455-1459.

Aktoz T, Aktoz M, Tatli E, Kaplan M, Turan FN, Barutcu A, Atakan IH, Demir M, Altun A (2010) Assessment of the relationship between asymmetric dimethylarginine and the severity of erectile dysfunction and coronary artery disease. Int Urol Nephrol 2010;DOI 10.1007/s11255-009-9696-9.

Albsmeier J, Schwedhelm E, Schulze F, Kassner M, Böder RH (2004) Determination of NG,NG-dimethyl-L-arginine, an endogenous NO synthase inhibitor, by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004;809:59-65.

Alfieri AB, Briceno L, Fragasso G, Spoladore R, Palloshi A, Bassanelli G, Montano C, Arioli F, Cuko A, Ruotolo G, Margonato A (2008) Differential Long-term Effects of Carvedilol on Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines, Asymmetric Dimethylarginine, and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol 2008;52:49-54.

Andersson JL, Carlquist JF, Roberts WL, Horne BD, May HT, Schwarz EL, Pasquali M, Nielson R, Kushinir M, Rockwood A, Bair T, Muhlestein JB (2007) Asymmetric

dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-Peptide: Markers for diabetes and cardiovascular risk? Am Heart J 2007;153:67-73.

Ari H,Ari S,Erdogan E,TiryakiogluO,Ustündag Y,Huysal K,Kocav C,Bozat T (2010) A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. Heart Vessels 2010;25:19-26.

Arit S, Schulze F, Eichenlaub M, Maas R, Lehmbeck JT, Schwedhelm E, Jahn H, Böger RH (2008) Asymmetrical dimethylarginine is increased in plasma and decreased in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer`s disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26(1): 58-64.

Asagami T,Abbasi F,Stühlinger M,Lamendola C,McLaughlin T,Cooke JP,Reaven GM,Tsao PS, (2002) Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type2 diabetes. Metabolism 2002;51: 843-846.

Aucella F, Maas R, Vigilante M, Tripepi G, Schwedhelm E, Margaglione M, Gesualdo L, Boeger R, Zoccali C (2009) Methylarginines and mortality in patients with end stage renal disease: A prospective cohort study. Atherosclerosis 207(2009):541-545.

Ayer J, Harmer JA, Nakhla S, Xuan W, Ng MK, Raitakari OT, Marks GB, Celermajer DS (2009) HDL-cholesterol, blood pressure and asymmetric dimethylarginine are significantly associated with arterial wall thickness in children. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:943-949.

Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY (2005) Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment. Am. J. Cardiol. 2005;95:729-733.

Baron AD (1999) Vascular reactivity. Am J Cardiol 1999;84:25J-27J.

Bauer PM, Buga GM, Ignarro LJ (2001)
Role of p42/p44 mitogen-activated-protein kinase and p21waf/cip1 in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation by nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:12802-807.

Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM (1997) Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. Am J Soc Nephrol 1997;8:475-486.

Bergheanu SC, van der Laarse A, van der Bom JG, van der Hoeven BL, le Cessie S, de Jong MG, Liem SS, Schalij MJ, Jukema JW (2011)
Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels display a morning peak in patients with acute myocardial infarction
Disease markers 2011,30,245-252.

Bode-Böger SM, Böger RH, Kienke S (1996) Elevated L-Arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. Biochem Biophys Res Commun 1996;219:598-603.

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

Bode-Böger SM,Scalera F,Ignarro J (2007)
The L-Arginine paradox:Importance of the L-Arginine/symmetrical dimethylarginine ratio
Pharmacology & Therapeutics 2007,114,295-306.

Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan RJ, Tangphao O (1998) Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterinemia. Circulation 1998;98:1842-1847.

Böger RH,Lentz SR,Bode-Böger SM,Knapp HR,Haynes WG (2001) Elevation of asymetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocysteinaemia in humans. Clin Sci (Lond) 2001;100:161-167.

Böger RH (2008) L-arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11:55-61.

Böger RH, Sullivan LM,Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, Schulze F, Xanthakis V, Benndorf RA, Vasan RS (2009a) Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. Circulation 2009;119(12):1592-1600.

Böger RH (2009b)
Asymmetric dimethylarginine: Understanding the physiology, genetics, and clinical relevance of this novel biomarker, Proceedings of the 4th International symposium on ADMA. Pharmacol Res 2009, 60, 447.

Boota A, Zar H, Kim YM, Johnson B, Pitt B, Davies P (1996) IL-1 beta stimulates superoxide and delayed peroxynitrite production by pulmonary vascular smooth muscle cells. Am J Phys 1996;21(6Pt1): L932-8.

Cao Y, Yang K, Zhang Z, Ouyang M, Xiao L (2010) Correlation between plasma asymmetric dimethylarginine and different types of coronary heart disease. J Cent South Univ (Med Sci) 2010;35(4):301-306.

Cengel A, Sahinarslan A, Biberoglu G, Hasanoglu A, Tavil Y, Tulmac M, Ozdemir M (2008) Asymmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation. Acta cardiol 2008;63:33-37.

Channon KM und Guzik TJ (2002) Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. J Physiol Pharmacol 2002;53:515-524.

Chen X, Niroomand F, Liu Z, Zankl A, Katus HA, Jahn L, Tiefenbacher CP (2006) Expesstion of nitric oxide related enzymes in coronary heart disease. Basic Res Cardiol 2006;101:346-353.

Chirinos JA, David R, Bralley JA, Zea-Dias H, Munoz-Atahualpa E, Corrales-Medina E, Cuba-Bustinza C, Chirinios-PachecoJ, Medina-Lezama J (2008) Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: The PREVENCION Study. Hypertension 2008;52:1051-1059.

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

Closs EJ, Boissel JP, Habermeier A, Rotmann A (2006) Structure and function of cationic amino acid transporters (CATs). J Membr Biol 2006, 213,67-77.

Cooke JP (2000) Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2032-2037.

Cooke JP, Ghebremariam YT (2011) DDAH says No to ADMA Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;,31:1462- 1464.

Davids M, van Hell AJ, Visser M, Nijvelt RJ, van Leeuwen PA, Teerlink T (2012) Role of the human erythrocyte in generation and storage of asymmetric dimethylarginine.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012,302, H1762-H1770.

Davids M, Teerlink T (2013) Plasma concentrations of Arginine and asymmetric-dimethylarginine do not reflect their intracellular concentrations in peripheral blood mononuclear cells
Metabolism 2013;62: 1455-1461.

Dayoub H,Achan V,Adimoolam S,Jacobi J,Stühlinger M C,Wang BY,Tsao PS,Kimoto M,Vallance P,Patterson AJ,Cooke JP, (2003) Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. Circulation 2003;108:3042-3047.

Destatis, Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatsitik 2009-2011.

Dierkes J, Westphal S, Lobenhoffer JM, Luley C, Bode-Böger SM (2004)
Fenofibrate increases the L-Arginine: ADMA-Ratio by increase of L-Arginine concentration but has no effect on ADMA concentration Atherosklerosis 2004;173:239-244.

Ding H, Wu B, Wang H, Lu Z, Yan J, Wang X, Shaffer JR, Hui R, Wang DW (2010) A novel loss of function DDAH1 promoter ploymorphism is associated with increased susceptibility to thrombosis stroke and coronary heart disease. Circ Res 2010;106:1145-1152.

Djordjevic BV, Pavlovic R, Cosic V, Deljanin-Ilic M, Ristle T, Krstic N, Jevtovic-Stoimenov T (2012) High clinical accuracy of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine patients with ischemic heart disease Amino acids,DOI 10.1007/s00726-012-1307-x Amino Acids 2012;43:2293-2300.

Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, Vollenweider P, Pedrazzini P, Nicod P, Thorens B, Scherrer U (2001) Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2001;104:342-345.

Dückelmann C,Mittermayer F,Haider DG,Altenberger J,Eichinger J,Wolzt M, (2007) Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2007;27:2037-2042.

Eid HMA,Eritsland J,Larsen J,Arnesen H,Seljeflot I, (2003) Increased levels of asymmetric dimethylarginine in population at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin. Atherosclerosis 2003;166:279-284.

Fabian E, Bogner M, Elmadfa J (2012) Age related modification of antioxidant enzyme activities in relation to cardiovasculär risk factors Eur J Clin Invest 2012,42,42-48.

Fiedler LR,Wojciak B (2009) The ADMA/DDAH pathway in the control of endothelial cell migration and angiogenesis. Biochem.Soc.Trans.2009,37,1243-1247.

Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Böger SM (2005) Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. J Am Soc Nephrol 2005;16:2456-2461.

Franceschelli S, Ferrone A, Pesce M, Riccioni G, Speranza L (2013) Biological functional Relevance of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Cardiovascular Disease
Int J Mol Sci 2013;14:24412-24421.

Frobert O, Hjortshoj SP, Simonsen U, Ravklide J (2007) Methylated arginines in stable and acute patients with coronary artery disease before and after percutaneous revascularization. Int J Card 129(2008)288-291.

Garg UC, Hassid A (1989) Nitric oxide -generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989;83:1774-77.

Gary JD, Clarke S (1998) RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol ;61:65-131.

Ghebremariam YT, Le Pendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, Leiper J,Cooke JP (2013) Unexpected effect of Proton pump inhibitors Elevation of the cardiovascular risk factor Asymmetric Dimethylarginine Circulation 2013;128:845-853.

Gore MO, Lüneburg N, Schwedhelm E, Ayers CR, Anderssohn M, Khera A, Atzler D, de Lennos JA, Grant PJ, McGuire DK, Böger RH (2013) Symmetrical dimethylarginine predicts mortalitiy in the general population:observation from the Dallas heart study Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013:33:2682-2688.

Gorenflo M, Zheng C, Werle E (2001) Plasma levels of asymmetrical dimethyl- L-arginine in patients with congenital haert disease and pulmonary hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37:489-492.

Gosh SK et al. (1988) Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein-and histone-specific enzyme. J Biol Chem 1988;263:19024-33.

Gürel E, Tigen K, Karaahmet T, Gecmen C, Mutlu B, Basaran Y (2013)
Predictive value of plasma asymmetric dimethylarginine,homocysteine,and high sensitive CRP-levels in occult coronary artery disease Herz 2013 Doi 10.1007/s 00059-013-4022-9.

Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis, Katus H, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R (2004)
Leitlinien Akutes Koronarsyndrom 2004, Z Kardiol 2004,93: 72-90;324-341.

He H,Wang S,Li X,Wang H,Zhang W,Yuan L,Liu X,(2013)
A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular related markers during acute myocardial infarction Metabolism 2013;62:1357-1366.

Hermansen SE,Kalstad T,How OJ,Myrmel T (2011) Inflammation and reduced endothelial function in the course of severe acute heart failure Translat Res 2011,157,117-127.

Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, Whitley GS (2003) Estrogen stimulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2003;108:1575-80.

Horowitz JD, Heresztyn T (2006) An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: Methodological considerations. J Chromatogr B 851(2007)42-50.

Hsu CP, Lin SJ, Chimg MY Lu TM (2012)
Asymmetrical dimethylarginine predicts clinical outcomes in ischemic chronic heart failure.http://dx.doi.org/10,1016/j.atherosclerosis.2012.09.040. Atherosclerosis 2012:225:504-510.

Hu T,Atzler D,Xu X,Zhang P,Guo H,Lu Z,Fassett J,Schwedhelm E,Böger RH,Bache RJ,Chen Y (2011)
Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase-1 is the critical Enzyme for degrading the cardiovascular Risk factor asymmetrical Dimethylarginine
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:1540-1546.

Ignarro LJ, Barro GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84:9265-9.

Iribarren C, Husson G, Sydow K, Wang BY, Sidney S, Cooke JP (2007) Asymmetric dimethyl-arginine and coronary artery calcification in young adults entering the middle age: the CARDIA Study. Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil 2007,14:222-229.

Isiklar Ö, Barutcuoglu B, Kabaroglu C, Mustaf I, Özmen D, Bayindir O, Zoghi M, Ulner H (2012)
Do cardiac risk factors affect the homocysteine and asymmetric dimethylarginine relationsship in patients with coronary artery diseases?
Clin Biochem 2012,45,1325-1330.

Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld K, Zhang Y, Dayoub H (2005) Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis. Circulation 2005;111:1431-1438.

Jacobi J, Maas R, Cordasic N, Koch K, Schmieder RE, Böger RH, Hilgers KF (2008) Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;294:H1058-1066.

Jawalekar SL, Karnik A, Bhutey A (2013)
Risk of cardiovascular diseases in Diabetes mellitus and Serum concentration of Asymmetrical Dimethylarginine
Biochem Res Int 2013; 2013: 189430.

Jiang JL, Zhu HQ, Chen Z, Xu HY, Li YJ (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent LDL-induced endothelial dysfunction by reduction of asymmetric dimethylarginine level. Int J Cardiol 2005;101:153-155.

Karolczak K,Kamysz W,Karafova A,Drzewoski J,Watala C (2013) Homocysteine is a novel risk factor for suboptimal response of blood platelets to acetylsalicylic acid in coronary artery disease:a randomized multicenter study Pharmacol.Res. 2013;74:7-22 doi:10.1016/J.phrs.2013.04.010 E pub 2013 May 7.

Kiechl S, LeeT, Santer P, Thompson G, Tsimikas S, Egger G, Holt DW, Willeit J, Xu Q, Mayr M (2009) Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population. Artherosclerosis 2009;205:261-265.

Kielstein JT , Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D (2002) Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2002;13:170-176.

Kielstein JT, Bode-Boeger SM, Fröhlich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D (2003) Asymmetric dimethylarginine, blood pressure and renal perfusion in elderly subjects. Circulation 2003;107:1891-5.

Kielstein JT,Böger RH,Bode-Böger SM,Martens-Lobenhoffer J,Lonnemann G,Frölich JC, et al. (2004a) Low dialysance of asymmetric dimethylarginine (ADMA): in vivo and in vitro evidence of significant protein binding. Clin. Nephrol. 2004;62:295-300.

Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Böger SM, Tsikas D, Frölich JC, Hoeper MM, Haller H, Fliser D (2004b) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. Circulation 2004;109:172-177.

Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, Martens-Lobenhöffer J, Takacs A, Fliser D, Hoeper MM. (2005) Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1414-1418.

Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. (2006) Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function-a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2446-2451.

Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ (2006) Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006;113(15):1888-1904.

Kimoto M ,Whitley GS,Tsuji H,Ogawa T, (1995) Detection of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using monoclonal antibody. J Biochem 1995;117:237-238.

Kocak H, Gumuslu S, Ermis C, Mahsereci E, Sahin E, Gocmen AY, Ersoy F, Suleymanlar G, Yakupoglu G, Tuncer M (2008) Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine is independently associated with carotid intima media thickness in peritoneal dialysis patients. Am J Nephrol 2008;28:91-96.

Konukoglu D, Dogan E, Turhan MS, Husrev Hatemi H (2003) Impaired glucose tolerance: its relevance to early endothelial dysfunction. Horm Metab Res 2003;35:607-10.

Konukoglu D, Firtina S, Serin O (2008) The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-L-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. Metabolism 57(2008)110-115.

Kostourou V, Robinson SP, Cartwright JE, Whitley GS. (2002)
Dimethylarginine dimethylaminohydrolase1 enhances tumour growth and angiogenesis.
Br J Cancer 2002;87:673-680.

Krempl TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Böger RH, Kähler J (2005) Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. European Heart Journal (2005)26,1846-1851.

Krumenacker JS, Hanafy KA, Murad F. (2004)
Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase. Brain Res Bull 2004;62:505-515.

Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Schnack C, Hofer M, Wolzt M, Schernthaner G (2006) Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2006 189(1):236-240.

Krzyzanowska K,Mittermayer F,Wolzt M,Schernthaner G, (2007) Asymmetric Dimethylarginine Predicts Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2007;30:1834-1839.

Kurz K, Teerlink T, Sarcletti M, Weiss G, Zangerle R, Fuchs D (2009) Plasma concentrations of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine (ADMA) are increased in patients with HIV-1-infection and correlate with immune activation markers. Pharmacological Research 60(2009):508-514.

Lajer M,Teerlink T,Tarnow L,Parving H,Jorsal A,Rossing P (2008) Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care 2008;31:747-752.

Leiper JM,Santa MJ,Chubb A,MacAllister RJ,Charles IG (1999) Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributations and homology with microbial arginine deiminases. Biochem J 1999;343:209-214.

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

Leong T ,Zylberstein D,Graham I,Lissner L,Ward D,Fogarty J,Bengtsson C,Björkelund C,Thelle D, (2008) Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women.24 year follow up of the population study of women in Gothenburg Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:961-967.

Lieb W, Benndorf RA, Benjamin EJ, Sullivan LM, Maas R, Xanthakis V, Schwedhelm E, Aragam J, Schulze F, Böger RH, Vasan RS (2009) Plasma asymmetric dimethylarginine, L-arginine and left ventricular structure and function in a community-based sample. Atherosclerosis 2009;204:282-287.

Lin KY,Ito A,Asagami T,Tsao PS,Adimoolam S,Kimoto M,Tsuji H,Reaven GM,Cooke JP (2002) Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002;106:987-992.

Liu H, Qu X, Lianq Z, Chen W, Xia W, Song Y (2008) Variance of DDAH/PRMT/ADMA pathway in atrial fibrillation dogs. Biochem and Biophys Res Commun 2008;377:884-888.

Liu X, Fassett J, Wei Y, Chen Y (2013) Regulation of DDAH1 as a potential therapeutic target for treating cardiovascular diseases Hindawi publishing corporation Evid based complement alternat Med 2013;2013:Article 619207.

Lluch P ,Torondel B,Medina P,Segarra G,Del ohno JA (2004) Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic rhosis. J Hepatol 2004;41:55-59.

Lorin J, Guilland JC, Korandji C, Touzery C, Bichat F, Chagnon A, Cottin Y, Rochette L, Vergely C, Zeller M. (2013)
High levels of asymmetric Dimethylarginine are strongly associated with low HDL-Cholesterine in patients with acute myocardial infarction
PloS One 2013;8(6):e64796.

Loscalzo J (2003) Adverse effects of supplemental L-arginine in artherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:3-5.

Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS,Tai HC (2003) Plasma levels of asymmetric dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Eur Heart (2003) 24, 1912-1919.

Lu TM, Chung MY, Lin MW, Hsu CP, Lin SJ (2011)
Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individual referred for coronary angiography
Int J Cardiol 2011;153:135-140.

Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M (2001) Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. J Am Coll Cardiol 2001;38:111-116.

Lüneburg N, Xanthakis V, Schwedhelm E, Sullivan LM, Maas R, AnderssohnM, Riederer U, Glazer NL, Vasan RS, Böger RH (2011) Reference Intervals for L-Arginine and the L-Arginine/ADMA Ratio in the Framingham Offspring Cohort. J Nutr 2011;141(12):2186-90.

Maas R (2005) Pharmacotherapies and their influence on asymetric dimethylarginine (ADMA). Vascular Medicine 2005;10:S49-57.

Maas R, Quitzau K, Schwedhelm E, Spieker L, Rafflenbeul W, Steenpass A, Lüscher TF, Böger RH (2007a) Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild Hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2007 191(1): 211-219.

Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, Koenig W, Böger RH (2007b) Asymmetric Dimethylarginine, Smoking, and Risk of Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Men: Prospective Analysis from the Population-Based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg Study and Experimental Data. Clin Chem 2007;53:4,693-701.

Maas R, Schwedhelm E, Kahl L, Li H, Benndorf R, Lüneburg N, Förstermann U, Böger RH (2008) Simultaneous Assessment of Endothelial Function, Nitric Oxide-Mediated Signaling and Oxidative Stress I Individuals with and without Hypercholesterolemia. Clinical Chemistry 2008;54:292-300.

Maas R, Xanthakis V, Polak JF, Schwedhelm E, Sullivan LM, Benndorf R, Schulze F, Vasan RS, Wolf PA, Böger RH, Seshadri S (2009) Association of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA with carotid artery intimal media thickness in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. Stroke 2009;40:2715-2719.

Martens-Lobenhoffer J, Krug O, Bode-Böger SM (2004) Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. J Mass Spectrom 2004;39:1287-1294.

Matsumoto Y,Ueda S,Yamagishi S,Matsuguma K,Shibata R,Fukami K,Matsuoka H,Imaizumi T,Okuda S (2007) Dimethylaminoarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in rat model of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:1525-1533.

Meinitzer A,Seelhorst U,Wellnitz B,Halwachs-Baumann C,Boehm BO,Winkelmann BR,März W (2007) Asymmetrical Dimethylarginine Independently Predicts Total and Cardiovascular Mortality in Individuals with Angiographic Coronary Artery Disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Clin Chem 2007;53:2 273-283.

Mittermayer F,Krzyzanowska F,Exner K,Mlekusch W,Amighi J,Sabetti S,Minar E,Müller M,Wolzt M,Schillinger M (2006) Asymmetric Dimethylarginine Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Advanced Perpheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:2536-2540.

Möller P, Bergström J, Eriksson (1979) Effect of aging on free amino acids and electrolytes in leg skeletal muscle. Clin Sci 1979;56:427-432.

Möller P, Alvestrand A, Bergström J (1983) Electrolytes and free amino acids in leg skeletal muscle of young and elderly women. Gerontology 1983;29:1-8.

Mookerjee RP ,Dalton RN,Davies NA,Hodges SJ,Turner C,Williams R,Jalan R (2007) Inflammation is an important determinant of levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in acute liver failure. Liver Transpl 2007;13:400-405 .

Murray-Rust J,Leiper J,McAllister M,Phelan J,Tilley S,Santa Maria J, (2001) Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethyaminohydrolase. Nat. Struct. Biol. 2001;8:679-683.

Murr C,Meinitzer A,Grammer T,Schroecksnadel K,Böhm BO,März W,Fuchs D, (2009) Association between asymmetric dimethylarginine and neopterin in patients with and without angiographic coronary artery disease. Scand J of Immunol 2009;70:63-67.

Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignalosa O, Condorelli M, Ignarro LJ, Liguori A (2004) Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Am Heart J 2004;148:e5.

Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW (2007) Hepatorenal syndrome. Clin Biochem Rev 2007;28:11-17.

Nicholls SJ, Wang Z, Koeth R (2007) Metabolic Profiling of Arginine and Nitric Oxide Pathways Predicts Hemodynamic Abnormalities and Mortality in Patients With Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. Circulation 2007;116: 2315-2324.

Nijveldt RJ,Van Leeuwen PA,Van Guldener C,Stehouwer CD,Rauverda JA,Teerlink T. (2002) Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1999-2002.

Nijveldt RJ , Teerlink T, Van der Howen B, Sirren MP, Kuik DJ, Rauwerda JA, van Leeuwen PAM (2003a) Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patient: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. Clin. Nutr. 2003;22(1):23-33.

Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, Prins HA, van Lambalgen AA, Stehouwer CD, Rauwerda JA, van Leeuwen PA (2003b) Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during and endotoxaemia. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2542-2550.

Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K, Otsuka T, Abe A, Nagayama H, Katayama Y (2010) Asymmetric dimethylarginine as a possible risk marker for ischemic stroke. Journal of the Neurological Sciences 2010;290:12-15.

O`Dwyer MJ, Dempsey F, Crowley V, Kelleher DP, McManus R, Ryan T (2006) Septic shock is correlated with asymmetrical dimethylarginine levels, which may be influenced by polymorphism in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase II gene: prospective observational study. Crit Care 2006;10:R139.

Paiva H, Laakso J, Laine H, Laaksonen R, Knuuti J, Raitakari OT (2002) Plasma asymetric dimathylarginine and hyperemic myocardial blood flow in young subjects with borderline hypertension or familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2002;40:1241-7.

Palm F, Onozato ML, Luo Z, Wilcox CS (2007) Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;293:H3227-H3245.

Pettersson A,Uggla L,Backman V (1997) Determination of dimethylated arginines in human plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1997;692:257-262.

Pettersson A, Hedner T, Milsom I, (1998) Increased circulating concentrations of asymmetric arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:808-813.

Rajpurohit R, Paik WK, Kim S (1992) Enzymatic methylation of heterogenous nuclear ribonucleoprotein in isolated liver nuclei. Biochem Biophys Acta 1992;1122:10501-509.

Rodionov RN, Murry DJ, Vaulman SF, Stevens JW, Lentz SR (2010) Human alanine-glyoxylate aminotransferase 2 lowers asymmetric dimethylarginine and protects from inhibition of nitric oxide production. J Biol Chem 2010,285:5385-5391.

Sakurada M,Shichiri M,Imamura M,Azuma H,Hirata Y,. (2008) Nitric oxide upregulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 via cyclic GMP induction in endothelcells. Hypertension 2008;52:903-909.

Santilli F, Bucciarelli L, Noto D, Cefalu AB, Davi V, Ferrante E, Pettinella C, Averna MR, Ciabattoni G, Davi G (2007) Decreased plasma soluble RAGE in patients in patients with hypercholesterolemia: Effects of statins. Free Radic Biol Med 43 (2007) 1255-1262.

Schnabel R,Blankenberg S,Lubos E,Lackner KJ,Rupprecht HJ,Espinola-Klein C,Jachmann N,Post F,Peetz D,Bickel C,Cambien F,Tiret L,Münzel T, (2005) Asymmetric Dimethylarginine and the Risk of Cardiovascular Events and Death in Patients With Coronary Artery Disease. Circ. Res.2005;97:e53-e59.

Schulze F,Wesemann R,Schwedhelm E,Sydow K,Albsmeier J,Cooke JP,Böger RH, (2004) Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. Clin Chem Lab Med 2004;42(12):1377-1383.

Schulze F, Maas R, Freese R (2005) Determination of a reference value for N(G),N(G)-dimethyl-L-arginine in 500 subjects. Eur J Clin Invest 2005;35:622-626.

Schulze F,Lenzen H,Hanefeld C,Barthing A,Osterziel KJ,Goudeva L,Schmidt-Lucke L,Kusus M,Maas R,Schwedhelm E,Strodter D,Simon BC,Mugge A,Daniel WG,Tillmanns H,Maisch

B,Streichert T,Böger RH (2006) Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. Am. Heart 2006;52:493.e1-.e8.

Schulze F, Carter AM, Schwedhelm E, Aijan R, Maas R, von Holten RA, Atzler D, Grant PJ, Böger RH (2010) Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. Atherosclerosis 2010;208:518-523.

Schwedhelm E, Xanthakis V, Maas R, Sullivan LM, Schulze F, Riederer U, Benndorf RA, Böger RH, Vasan RS (2009) Asymmetric dimethylarginine reference intervals determined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Results from the Framingham Offspring Cohort. Clin Chem 2009;55:8, 1539-1545.

Schwedhelm E, Xanthakis V, Maas R, Sullivan LM, Atzler D, Lüneburg N, Glazer NL, Riederer U, Vasan RS, Böger RH (2011) Plasma symmetric dimethylarginine reference limits from Framingham Offspring Cohort. Clin Chem Lab Med 2011;49(11):1907-10.

Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, Ozeke O, Sasmaz A (2007) Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and L-arginine /asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. Coron Artery Dis 2007,18:545-551.

Sen N, Ozlu MF, Akgul EO, Kanat S, Cayci T, Turak O, Yaman H, Sokmen E, Ozcan F, Madeu O, Demir AD, Covic A, Kanbay M (2011)
Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion.
J Atherosclerosis 2011,219,304-311.

Shankar RR,Wu Y,Shen HQ,Zhu JS,Baron AD (2000) Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. Diabetes 2000;49:684-687.

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

Siroen MP, Warle MC, Teerrlink T, Nijveldt RJ, Kuipers EJ (2004) The transplanted liver graft is capable of clearing asymmetric dimethylarginine. Liver Transpl 2004;10:1524-1530.

Speranza L, Franceschelli S, D`Orazio N, Gaeta R, Bucciarelli T, Felaco M, Grilli A, Riccioni G (2011) The biological effect of pharmacological treatment on dimethylaminohydrolases (DDAH-1) and cationic amino-acid transporter (CAT-1) expression in patients with acute congestive heart failure. Microvascular research 2011, 82, 391-396.

Stamler JS, Mendelsohn ME, Amarante P, Smick D, Andon N, Davies PF, Cooke JP, Loscalzo J (1989) N-acetylcystein potentiates platelet inhibition by endothelium-derived relaxing factor. Circ Res 1989;65:789-95.

Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP (2001) Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001;104:2569-2575.

Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM,Tsao PS (2002) Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. JAMA 2002;287(11):1420-1426.

Suda O, Tsutsui M, Morishita T, Tasaki H, Ueno S, Nakata S, Tsujimoto T, Toyohira Y, Hayashida Y, Sasaquri Y, Ueta Y, Nakashima Y, Yanagihara N (2004) Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: involvement of rennin-angiotensin system and oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1682-1688.

Surdacki A,Nowicki M,Sandmann J,Tsikas D,Böger RH,Bode-Böger SM,Kruszelnicka-Kwiatkowska O,Kokot F,Dubiel JS,Frölich JC (1999) Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33:652-658.

Surdacki A, Marewicz E, Wieczorek-Surdacka E, Rakowski T, Szastak G, Pryjma J, Dudek D, Dubiel JS (2010) Synergistic effects of asymmetrical dimethyl-L-arginine accumulation and endothelial progenitor cell deficiency on renal function-decline during a 2-year follow-up in stable angina. Nephrol Dial Transplant 2010;25(8):2576-83.

Surdacki A, Kruszelnicka O, Rakowski T,Jawinska-Kozuba A,Dubiel JS (2013) Asymmetric dimethylarginine predicts decline of glukosetolerance in men with stable coronary artery disease : a 4.5 year follow up study Cardiovasc Diabetol 2013;12:64.

Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, Frölich JC, Böger RH. (2003)
ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocysteinemia: effects of L-Arginine and B-vitamins
Cardiovasc Res. 2003,57:244-252.

Sydow K, Mondon CE, Schrader J, Konishi H,Cooke JP (2008) Dimethylarginine dimethylaminohydrolase overexpression enhances insulin sensitivitiy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:692-697.

Sydow K, Fortmann SP, Fair JM, Varady A, Hlatky MA, Go AS, Iribarren C, Tsao PS, ADVANCE Investigators (2010) Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities. Clinical Chemistry (2010) 56;1:111-120.

Tanaka M,Sydow K,Gunawan F,Jacobi J,Tsao PS,Robins RC,Cooke JP (2005) Dimethylarginine dimethylaminohydrolase overexpression suppresses graft coronary artery disease. Circulation 2005;112:1549-1556.

The TRIUMPH Investigators (2007) Effect of Tilarginine Acetate in Patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. JAMA. 2007;297:1657-1666.

Teerlink T,Nijveldt RJ,de Jong S,van Leeuwen PA, (2002) Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. Anal. Biochem. 2002;303:131-137.

Teerlink T (2005) ADMA metabolism and clearance. Vasc. Med. 2005;10:S73-S81.

Tojo A ,Welch UJ, Bremer V, Kimoto M, Kimura K, Omata M, Ogawa T, Vallance P, Wilcox CS (1997) Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. Kidney Int 1997;52:1593-1601.

Tran CT, Fox MF, Vallance P, Leiper JM (2000) Chromosomal localization, gene structure, and expression pattern of DDAH1: comparison with DDAH2 and implications for evolutionary origins. Genomics 2000;68:101-105.

Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP. (1996)
Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness: nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. Circulation 1996;94:1682-1689.

Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP. (1997)
Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. Circulation 1997;96:934-940.

Tsikas D , Schubert B, Gutzki FM, Sandmann J, Frölich JC (2003) Quantitative determination of circulating and urinary asymetric dimethylarginine (ADMA) in humans in gas chromatography-tandem mass spectrometry as methyl ester tri(N-pentafluoropropionyl) derivate. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003;798:87-99.

Ueda S, Kato S, Matsuoka H, Kimoto M, Okuda S, Morimatsu M, Imaizumi T (2003) Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circ Res 2003;92:226-233.

Valkonen VP, Laakso J, Päivä H, Lehtimäki T, Lakka TA, Isomustajärvi M (2003) Asymmetrical dimethylarginin (ADMA) and risk of acute coronary events Does statin treatment influence plasma ADMA levels? Atheroscler. Suppl. (2003);4(4): 19-22.

Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R (2005) DDAH gene and cardiovascular risk. Vasc. Med. 2005;10 Suppl.1:S45-S48.

Vallance P,Leone A,Calver A,Collier J,Moncada S (1992) Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992;339:572-575.

Vallance P, Leiper J (2004) Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004;24:1023-1030.

Veresh Z, Racz A, Lotz G, Koller A (2008) ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. Hypertension 2008;52:960-966.

Veresh Z, Debreczeni B, Hamar J, Kaminski PM, Wolin MS, Koller A (2012)
Asymmetric dimethylarginine reduces nitric oxide donor mediated dilation of arterioles by activating the vascular rennin-angiotensin System and reactive oxygen Species
J Vasc Res 2012,49,363-372.

Vishwanathan K, Tackett RL, Stewart JT, Bartlett MG (2000) Determination of arginine and methylated arginines in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2000;748:157-66.

Visser M, Paulus WJ, Vermeulen MAR, Richir MC, Dacids M, Wisselink W, de Mol BAJM, van Leuwen PAM. (2010)
The role of asymmetric dimethylarginine and arginine in the failing heart and its vasculature
Eur J Heart Fail 2010,12,1274-1281.

Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Moriatis M, Naidoo D, Wilcken DE (2008) Relations between markers of renal function, coronary risk factors and the occurrence and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis 197(2) 853-859.

Wang Z, Wilson Tang WH,Cho L,Brennan DM,Hazen SL (2009)
Targeted metabolomic evaluation of arginine methylation and cardiovascular riks potential mechanisms beyond nitric oxide Synthase inhibition
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009,29,1383-1391.

Wells SM, Buford MC, Migliaccio CT, Holian A (2009) Elevated asymmetric dimethylarginine alters lung function and induces collagen deposition in mice. Am J Respir Cell Mol Biol 2009;40:179-188.

Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, Kugler M, Ries C, Pfützner A, Kann PH, Forst T, (2007) Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycemic clamp. J Diabetes Sci Technol 2007;1(4):582-589.

Wojciak-Stothard B, Torondel B, Tsang LYF (2007) The ADMA/DDAH pathway is a critical regulator of endothelial cell motility. J. Cell Sci. 2007;120:929-942.

Wolf C, Lorenzen JM, Stein S,Tsikas D, Störk S, Weidemann F, Ertl G, Anker SD, Bauersachs J,Thun T (2012) Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease. Internat. J Cardiol 2012;156:289-294.

Yada T, Shuichiro K, Takashi A, Seiichi M, Yasuo O, Kazuo T, Kiyoshi Y, Fumihiko K (2007) Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. Clinical Hemorheology and Microcirculation 37 (2007) 269-276.

Yilmaz MI,Saglam M,Sonmez A,Caglar K,Cakir E,Yenisesu M,Kurt Y,Eyileten T,Tasar M,Acikel M,Oguz Y,Vural A, (2007) Improving Proteinuria, Endothelial Functions and Asymmetric Dimethylarginine Levels in Chronic Kidney Disease: Ramipril versus Valsartan. Blood Purif 2007; 25:327-335.

Yilmaz MI,Sonmez A,Saglam A, Qureshi AR,Carrero JJ,Caglar K,Eyileten T,Cakir E,Oguz Y,Vural A, (2008) ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2008;19:388-395.

Yilmaz A, Bekpinar S,Unlucerci Y,Gurdol F,Umman B (2011)
High concentrations of asymmetric dimethylarginine are associated with ST-segment resolution failure after reperfusion for acute myocardial infarction
Clin Chem Lab Med 2011;49:903-907.

Zeller M, Korandji C, Guillaud JC, Sicard P, Vergely C, Lorgis L, Beer JC, Duvillard L, Lagrost AC,Loreau D, Gambert P, Cottin Y, Rochette L (2008) Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:954-960.

Zhang P, Xu X, Hu X, Wang H, Fassett J, Huo Y, Chen Y (2013) DDAH 1 deficiency attenuates endothelial cell cycle progression and angiogenesis. 2013 Plos one 18;8(11):e 79444.

Zocalli C, Maas R, Cutrupi S, Pizzini P, Finocchiaro P, Cambareri F, Panuccio V, Martorano C, Schulze F, Enia G, Tripepi G, Boger R (2007) Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. Nephrol Dial Transplant (2007);22:801-806.

8. Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Rainer Böger für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Arbeit im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie anfertigen zu dürfen. Desweiteren bedanke ich mich bei Professor Dr. Renke Maas und PD Dr. E. Schwedhelm für die Betreuung und die fachlichen Anregungen beim Anfertigen der Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Medizisch-technischen Assistenten des Institutes für die Erhebung der Messwerte der Argininanalyte.

Mein weiterer Dank gilt den Kollegen der Helios Kliniken Schwerin für die Rekrutierung der Patienten und Durchführung der klinischen Studie. Hier sei stellenvertretend insbesondere Prof. Dr. D.Werner und Dr. Lazarus gedankt.

Besonders danke ich meiner Familie dafür, dass sie mich jederzeit uneingeschränkt unterstützt hat. Vor allem meinen Vater sei für seine unermüdliche Motivation und Unterstützung gedankt.

9. Lebenslauf

10. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

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

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Maika Lestin

11. Anhang

11.1. Patientenerhebungsbogen (Ausschnitt)

3

EIN-/AUSSCHLUSSKRITERIEN

1. Demographische Daten

Initialen	☐ ☐ Vorn. Nachn.
Geschlecht	☐ ☐ männl. weibl.
Geb.-Datum	Tg Mon Jahr
Körpergröße	☐☐☐ cm
Körpergewicht	☐☐☐ kg

2. Einschlußkriterien

	ja	nein
akute li-seitige Thoraxschmerzen (<12 Std.)	☐	☐
Alter > 18 Jahre	☐	☐
schriftliche Einwilligung des Patienten	☐	☐

3. Ausschlußkriterien

Pat.-Alter < 18 Jahre	☐	☐
Pat. geschäftsuntüchtig	☐	☐
ausländischer Bürger ohne festen Wohnsitz	☐	☐
Hinweise für Niereninsuffizienz	☐	☐
Hinweise für Skelettmyopathie	☐	☐
Symptombeginn vor > 12 Std.	☐	☐

Bei Studienteilnahme müssen:
alle Einschlußkriterien mit ja,
alle Ausschlußkriterien mit nein beantwortet sein!

Daten vor Einschluß

4. Familiäre Risikofaktoren

	Eltern	Geschwister
Art. Hypertonie	☐	☐
Herzinsuffizienz	☐	☐
Chron. Isch. HK	☐	☐
Myokardinfarkt	☐	☐
Schlaganfall	☐	☐
Plötzlicher Tod vermutl. kard. Ursache	☐	☐
Thromboemb. Ereignisse	☐	☐
Lokalisation _____	☐	☐
Lokalisation _____	☐	☐
Diabetes mellitus	☐	☐
Fettstoffwechselstörung	☐	☐
Sonstiges	☐	☐
_____		
_____		
_____		
_____		

Daten vor Einschluß

5. Patienten-Anamnese **ohne kardiovaskuläres Risiko**
(Nur Erkrankungen aufführen, die zu irgendeinem Zeitpunkt vitale Bedeutung hatten oder gegenwärtig klinische Relevanz besitzen z.B.: Leistungsbegrenzung, Therapie, Prognose)

Relevante Erkrankung	von Mon/Jahr	bis Mon/Jahr	fort-bestehend
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐

Regelmäßiger Raucher (>3 Zigaretten tgl) ☐ ja ☐ nein
seit _____ Jahren
Zigaretten/Tag _____ Stück

Regelmäßiger Alkoholkonsum

seit _____ Jahren ☐ ja ☐ nein

1 Fl. Weinbrand (0,75 l)
250 g Alkohol

1 Fl. Wein (0,75 l)
75 g Alkohol

1 Fl. Bier (0,5 l)
25 g Alkohol

verbale Angabe
der Menge _____

ca. g/Tg ☐

Daten vor Einschluß

6. Patientenanamnese **mit kardiovask.** Beteiligung

Erkrankung	von Mon/Jahr	bis Mon./Jahr	fort-bestehend
Art. Hypertonie	/	/	☐
Herzinsuffizienz	/	/	☐
Chron. isch. HK	/	/	☐
Herzrhythmusstörungen	/	/	☐
Myokardinfarkt	/	/	☐
Schlaganfall	/	/	☐
Arterisoskl. Manifestation	/	/	☐
Lokalisation:			
Thromboemb. Ereignisse:	/	/	☐
Lokalisation			
Diabetes mellitus	/	/	☐
Fettstoffwechselstörung	/	/	☐
Chron. entzündliche Erkrankung	/	/	☐
Sonstiges	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐

Daten vor Einschluß

7. Therapeutische Maßnahmen vor Einschluß

(Therapie innerhalb der letzten 3 Mon., keine Gelegenheits-Therapie aufführen, Akuttherapie nach Symptomenbeginn unter Pkt. 8 dokumentieren.)

7.1. Medik. Therapie	von Mon/Jahr	bis Mon./Jahr	fort-bestehend
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐

7.2. Antikoag./Heparin/ Thromb.Aggr.Hemmer/Fibrinolyse	von Mon/Jahr	bis Mon./Jahr	fort-bestehend
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐

7.3. Interv. Therapie/OP/ Schrittmacher usw.	von Mon/Jahr	bis Mon/Jahr	fort-bestehend
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐
	/	/	☐

Studienabschluß= Entlassungstag

15. Klinischer Verlauf

Pat. entlassen in amb. Behandlung ☐

Tag	Mon	Jahr

☐ Tg n. Einschluß

Pat. verlegt in andere stat. Einrichtung ☐

Tag	Mon	Jahr

☐ Tg n. Einschluß

Indikation

Pat. verstorben ☐

Tag	Mon	Jahr

☐ Tg n. Einschluß

Todesursache

16. Diagnosen

- Angina pectoris ☐
- Akuter Myokardinfarkt ☐
- Herzinsuffizienz ☐
- Peri/Myokarditis ☐
- Lungenembolie ☐
- Extrakard. Schmerzsymptomatik ☐
- Sonstiges ☐

1. Labordiagnostik : Hinweise zur Durchführung

- Die erforderlichen Blutabnahmen betreffen „Routineblutuntersuchungen“ (gekennzeichnet als „**ROUTINE**“) und „Spezialuntersuchungen“ (gekennzeichnet als „**SPEZIAL**“)
  Die Routineblutuntersuchungen ergeben sich in ihrem Umfang aus der Schwere der Erkrankung und vorhandenen Begleiterkrankungen. Allerdings sollten im Rahmen der Studie gewisse Routineuntersuchungen zeitgleich mit den Spezialuntersuchungen erfolgen.
  Die entsprechenden Entnahmesets für Spezialuntersuchungen werden vom Institut für Laboratoriumsmedizin entsprechend der Flowchart beschriftet bereitgestellt.

- Die Blutabnahmen sind zeitlich exakt definiert und mit den Buchstaben A-F gekennzeichnet

A. bei Einwilligung = Std. 0 = Studienbeginn	Toleranz ±0,5 Std.
B. 2 Std. nach Studienbeginn	
C. 4 Std. nach Studienbeginn	
D. 24 Std. nach Studienbeginn	Toleranz ± 1,0 Std.
E. 72 Std. n. Studienbeginn	
F. Entlassungstag	
G. 6 Monate nach Studienbeginn	Toleranz + 7 Tage

- Die Aussagekraft der **Spezialuntersuchungen** ist nur dann gegeben, wenn die Weiterverarbeitung im Institut für Laboratoriumsmedizin innerhalb von 30 Minuten nach Blutabnahme erfolgen kann. Diese Proben sind deswegen mit besonderer Dringlichkeit in das Cito-Labor des Institutes zu transportieren

- Die im Rahmen der **Routineblutuntersuchungen** bei Studienbeginn (A) zu bestimmenden Werte entsprechen in der Regel der üblichen Routinebestimmung
  Für den Verlauf, Schweregradbestimmung und Prognose sind einige dieser Werte von besonderer Bedeutung. Sie sind durch Fettdruck hervorgehoben und sollten bei den Blutentnahmen (B-F) kontrolliert werden, wenn sie außerhalb des Referenzbereiches bestimmt sind.

- Der Prüfarzt ist nur für die Protokollierung der Routineuntersuchungen verantwortlich. Die Dokumentation der Spezialuntersuchungen wird durch Mitarbeiter des Instituts für Laboratoriumsmedizin vorgenommen

29

6-Monate-Nachuntersuchung

Pat.-Nr.

3. Behandlung nach Entlassung

3.1. Ambulante Behandlung ☐

Beh. Arzt
(Hausarzt) _____

Adresse _____

_____

_____

Tel. _____

Aufnahmedatum

Tg	Mon.	Jahr

☐

3.2. Stationäre Behandlung

1. Behandlung/Indikation

Adresse _____

_____

_____

Tel. _____

Tg	Mon.	Jahr

☐

2. Behandlung/Indikation

Adresse _____

_____

_____

Tel. _____

Tg	Mon.	Jahr

☐

3. Behandlung/Indikation

Adresse _____

_____

_____

Tel. _____

Tg	Mon.	Jahr

☐

Prüfarzt	Datum	Monitor	Datum
_____	_____		_____

11.2. Tabellen: Vergleiche Zeitfenster von Symtombeginn bis Studieneinschluß bei ACS/NonACS Patienten

Tabelle 6A: Vergleich der Gruppen ACS/Non ACS- Studieneinschluß 1-4h nach Symptombeginn (in µmol/l, n: Anzahl,Median, 2,5./97,5. Perzentile bzw. Mittelwerte +/-2-fache Standardabweichung entsprechend Verteilungstyp, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 U-Test nach Mann/Withney)

t (nACS/nNonACS)	ACS	Non ACS	p
L-Arginin A (36/1)	125,00 (49,80/200,20) N	79,40	-
L-Arginin B (37/1)	148,15 (80,99/215,31) N	123,60	-
L-Arginin C (38/1)	127,60 (100,80/188,20) nn	97,10	-
L-Arginin D (37/1)	131,80 (60,52/203,08) N	122,90	-
L-Arginin E (37/1)	168,06 (108,44/227,68) N	167,83	-
L-Arginin F (37/1)	180,86 (116,86/244,86) N	176,65	-
ADMA A (38/1)	0,43 (0,27/0,59) N	0,54	-
ADMA B (38/1)	0,46 (0,20/0,66) N	0,52	-
ADMA C (37/1)	0,48 (0,28/0,68) N	0,48	-
ADMA D (37/1)	0,49 (0,34/0,75) nn	0,46	-
ADMA E (37/1)	0,46 (0,30/0,73) nn	0,46	-
ADMA F (38/1)	0,49 (0,34/0,63) N	0,48	-
SDMA A (37/1)	0,35 (0,19/0,51) N	0,47	-
SDMA B (37/1)	0,39 (0,21/0,57) N	0,61	-
SDMA C (37/1)	0,39 (0,21/0,57) N	0,44	-
SDMA D (37/1)	0,39 (0,21/0,57) N	0,46	-
SDMA E (36/1)	0,35 (0,23/0,47) N	0,36	-
SDMA F (38/1)	0,37 (0,21/0,53) N	0,37	-

Tabelle 6B: Vergleich der Gruppen ACS/Non ACS- Studieneinschluß 5-8 h nach Symptombeginn (in µmol/l, n: Anzahl, Median, 2,5./97,5. Perzentile bzw. Mittelwerte +/- 2-fache Standardabweichung entsprechend Verteilungstyp, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 U-Test nach Mann/Withney bzw. T-Test)

t (nACS/nNonACS)	ACS	Non ACS	p
L-Arginin A (32/10)	114,59 (49,75/179,43) N	120,83 (82,91/158,75) N	0,537
L-Arginin B (32/10)	135,95 (66,73/205,17) N	136,30 (84,74/187,86) N	0,803
L-Arginin C (33/10)	138,31 (38,40/265,00) nn	141,19 (61,37/221,01) N	0,952
L-Arginin D (33/10)	136,17 (62,03/210,31) N	162,57 (85,89/239,25) N	0,120
L-Arginin E (31/9)	160,81 (113,69/207,93) N	180,86 (140,94/220,78) N	0,098
L-Arginin F (33/10)	189,90 (113,14/266,66) N	166,50 (121,70/176,65) nn	0,038
ADMA A (32/9)	0,42 (0,24/0,60) N	0,40 (0,2870,52) N	0,678
ADMA B (32/9)	0,48 (0,32/0,64) N	0,46 (0,26/0,66) N	0,708
ADMA C (32/10)	0,50 (0,30/0,70) N	0,51 (0,35/0,67) N	0,994
ADMA D (33/9)	0,49 (0,33/0,65) N	0,49 (0,39/0,59) N	0,763
ADMA E (32/9)	0,43 (0,29/0,57) N	0,44 (0,32/0,56) N	0,752
ADMA F (32/10)	0,47 (0,33/0,61) N	0,48 (0,38/0,58) N	0,825
SDMA A (32/10)	0,36 (0,18/0,54) N	0,37 (0,25/0,49) N	0,654
SDMA B (32/10)	0,41 (0,21/0,61) N	0,47 (0,21/0,73) N	0,124
SDMA C (31/10)	0,38 (0,22/0,54) N	0,40 (0,22/0,58) N	0,584
SDMA D (33/10)	0,38 (0,19/0,79) nn	0,38 (0,18/0,58) N	0,857
SDMA E (31/9)	0,35 (0,17/0,53) N	0,32 (0,22/0,42) N	0,381
SDMA F (33/10)	0,38 (0,18/0,58) N	0,37 (0,31/0,51) nn	0,740

Tabelle 6C: Vergleich der Gruppen ACS/Non ACS- Studieneinschluß >/=9h nach Symptombeginn (in µmol/l, n: Anzahl, Median, 2,5./97,5. Perzentile bzw. Mittelwerte +/- 2-fache Standardabweichung entsprechend Verteilungstyp, t: Abnahmezeitpunkt, p: Signifikanzniveau </=0,05 U-Test nach Mann/Withney bzw. T-Test)

t (nACS/nNonACS)	ACS	Non ACS	p
L-Arginin A (19/14)	120,69 (34,15/207,23) N	129,79 (80,43/179,15) N	0,486
L-Arginin B (19/14)	140,25 (36,93/243,57) N	157,81 (63,59/252,03) N	0,324
L-Arginin C (19/14)	129,33 (59,21/199,45) N	137,28 (83,42/191,14) N	0,485
L-Arginin D (17/14)	156,79 (100,99/212,59) N	137,43 (88,59/186,27) N	0,051
L-Arginin E (17/14)	163,77 (113,41/214,13) N	167,83 (114,00/175,00) nn	0,891
L-Arginin F (18/14)	176,65 (123,00/269,00) nn	143,46 (86,88/200,04) N	0,010
ADMA A (19/14)	0,48 (0,30/0,66) N	0,45 (0,27/0,63) N	0,420
ADMA B (19/14)	0,51 (0,29/0,73) N	0,49 (0,27/0,71) N	0,633
ADMA C (19/14)	0,49 (0,35/0,63) N	0,48 (0,26/0,70) N	0,680
ADMA D (18/13)	0,50 (0,35/0,64) N	0,50 (0,42/0,58) N	0,957
ADMA E (19/14)	0,46 (0,39/0,65) nn	0,46 (0,26/0,53) nn	0,132
ADMA F (19/13)	0,48 (0,40/0,84) nn	0,43 (0,29/0,57) N	0,024
SDMA A (18/13)	0,36 (0,21/0,69) nn	0,33 (0,21/0,45) N	0,242
SDMA B (18/14)	0,38 (0,30/0,65) nn	0,42 (0,22/0,62) N	0,419
SDMA C (18/13)	0,39 (0,19/0,59) N	0,31 (0,21/0,41) N	0,011
SDMA D (18/14)	0,36 (0,16/0,56) N	0,34 (0,18/0,50) N	0,479
SDMA E (19/14)	0,36 (0,24/0,68) nn	0,33 (0,21/0,45) N	0,255
SDMA F (19/14)	0,39 (0,15/0,63) N	0,33 (0,23/0,43) N	0,077