

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

**Retrospektive Analyse von
ADMA- und L-Arginin-Vollblutkonzentrationen
in ausgewählten Krankheiten
und unter medikamentöser Therapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Ina Maria Eilermann
aus Münster

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.01.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Yskert von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, dritter Prüfer: PD Dr. Axel Neu

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	5
2. Einleitung.....	6
2.1 Endothel und Stickstoffmonoxid.....	6
2.2 Asymmetrisches Dimethylarginin.....	7
2.2.1 Was ist ADMA?.....	7
2.2.2 ADMA-Synthese.....	8
2.2.3 Metabolisierung von ADMA.....	9
2.2.4 Erkrankungen mit erhöhter ADMA-Konzentration.....	9
2.2.5 Medikamente mit Einfluss auf die ADMA-Konzentration.....	11
2.3 L-Arginin & L-Arginin-ADMA-Verhältnis.....	12
2.3.1 L-Arginin -ADMA-Verhältnis.....	12
2.3.2 L-Arginin – Supplementation und Paradoxon.....	12
3. Material und Methoden.....	14
3.1 ADMA-Card und ADMA-ELISA.....	14
3.2 Patientenkollektiv und Datenerfassung.....	14
3.3 Statistische Auswertung.....	17
3.4 Limitation der Studie.....	18
4. Ergebnisse.....	20
4.1 Gesamtes Patientenkollektiv.....	20
4.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	20
4.1.2 Lageparameter ADMA.....	22
4.1.3 Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	28
4.1.4 Lageparameter L-Arginin.....	29
4.1.5 Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	34
4.1.6 Lageparameter L-Arginin-ADMA-Verhältnis.....	34
4.1.7 Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	37
4.2 Subgruppenanalyse getrennt nach Geschlecht.....	38
4.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	38
4.2.2 Männer: Lageparameter ADMA.....	42

4.2.3 Männer: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	45
4.2.4 Männer: Lageparameter L-Arginin.....	46
4.2.5 Männer: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	47
4.2.6 Frauen: Lageparameter ADMA.....	47
4.2.7 Frauen: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	52
4.2.8 Frauen: Lageparameter L-Arginin.....	53
4.2.9 Frauen: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen.....	54
4.3 Nicht-signifikante Ergebnisse.....	55
5. Diskussion.....	56
5.1 Patientencharakteristika.....	56
5.2 ADMA.....	58
5.3 L-Arginin.....	63
6. Zusammenfassung.....	65
6.1 Summary.....	66
7. Abkürzungsverzeichnis.....	67
8. Literaturverzeichnis.....	68
9. Danksagung.....	79
10. Lebenslauf.....	80
11. Eidesstattliche Versicherung	81

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie chronisch ischämische Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz führen in Deutschland die Liste der häufigsten Todesursachen an (Statistisches Bundesamt 2015). Im Vorfeld ist eine langjährige symptomlose Progredienz der Arteriosklerose charakteristisch. Das Erkennen und die Behandlung in den ersten Stadien, noch bevor Gefäßschäden und Symptome auftreten, kann das Risiko tödlicher Komplikationen reduzieren.

Bei der Pathogenese der Arteriosklerose spielt das Gefäßendothel mit seinem vasoprotektiven Mediator Stickstoffmonoxid eine Schlüsselrolle. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase und hierdurch beteiligt an der Entstehung einer endothelialen Dysfunktion und somit der Arteriosklerose. Als Marker, besonders für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, rückt es mehr und mehr in den Fokus der Forschung.

Tritt ADMA nicht nur als Marker, sondern auch als Mediator einer Gefäßschädigung auf, ist es denkbar, durch ein medikamentöses Absenken der ADMA-Konzentration, einer endothelialen Dysfunktion entgegenzuwirken. Welche Pharmaka einen Einfluss auf die ADMA-Konzentration haben ist bisher wenig erforscht.

L-Arginin, als Substrat der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und Gegenspieler des ADMA, kann dessen negative Auswirkungen auf die Gefäße antagonisieren. Eine geringe L-Arginin-Konzentration hingegen kann auch eine geringe Synthese des gefäßschützenden NO und somit eine Beteiligung an einer endothelialen Dysfunktion bedeuten.

Nicht zuletzt ist das Verhältnis von L-Arginin zu ADMA als Indikator der Bioverfügbarkeit des Stickstoffmonoxid (NO) von Interesse. Neuere Studien deuten darauf hin, dass es bei bestimmten Patientengruppen eine höhere Aussagekraft bezüglich Risiko oder Prognose der jeweiligen Erkrankung haben könnte als ADMA allein.

In dieser Arbeit soll in einem großen Patientenkollektiv rückblickend statistisch untersucht werden, welche ausgesuchten Erkrankungen und Medikamente einen Einfluss auf die ADMA- und L-Arginin-Konzentration sowie das L-Arginin-ADMA-Verhältnis haben.

2. Einleitung

2.1 Endothel und Stickstoffmonoxid

Bereits 1980 beschrieb Furchgott, dass das Endothel eine Schlüsselposition bei der Relaxation der Gefäße einnimmt. Die Substanz, welche die Reaktion vermittelt, nannte er zunächst endothelium-derived relaxing factor (EDRF) (Furchgott and Zawadzki 1980). Später konnte diese Substanz als Stickstoffmonoxid identifiziert werden (Ignarro et al. 1987). Sie wird im Gefäßendothel aus L-Arginin gebildet (Palmer, Ashton, and Moncada 1988). Die Reaktion wird durch das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) unter der Mitwirkung von Co-Faktoren katalysiert. Es bestehen mehrere Isoenzyme, in endothelialen Zellen liegt die Isoform NOS III vor (Pollock et al. 1991).

Als Mediator ist NO direkt beteiligt an der Gefäßweitenregulation und damit am Blutdruckausgleich (Rees, Palmer, and Moncada 1989). Weiterhin schützt NO vor Thrombose indem es die Plättchenaggregation verhindert (Radomski, Palmer, and Moncada 1987) und hemmt das Wachstum glatter Muskelzellen, was einer Stenosierung vorbeugt (Barrett, Willis, and Vane 1989). Auch die Entstehung von Plaques wird durch eine verringerte Zelladhäsion am Endothel erschwert (Ross 1999). Aufgrund dieser wichtigen und weiterer Eigenschaften gilt NO als vasoprotektiv.

Sollte das Molekül nicht mehr in ausreichender Menge vorliegen, kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion, einer Funktionsstörung des Endothels.

Ein NO-Minderangebot entsteht wenn Substrat bzw. Co-Faktoren der NOS nicht ausreichend vorhanden sind (Pollock et al. 1991), die NOS durch einen Inhibitor inaktiviert wird (siehe „Was ist ADMA?“) oder NO in Folge von oxidativem Stress durch reaktive Sauerstoffspezies wie Superoxid verbraucht wird (Beckman and Koppenol 1996).

Das funktionsgestörte Endothel kann seine gefäßschützenden Aufgaben Gefäßweitenregulation, Modulation der Permeabilität und der adhäsiven Eigenschaften und Thrombozytenaggregationshemmung dann nicht mehr ausführen. Diese endotheliale Dysfunktion trägt zur Entstehung der Arteriosklerose bei, mit gravierenden Folgen wie Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall (Halcox et al. 2002).

2.2 Asymmetrisches Dimethylarginin

2.2.1 Was ist ADMA?

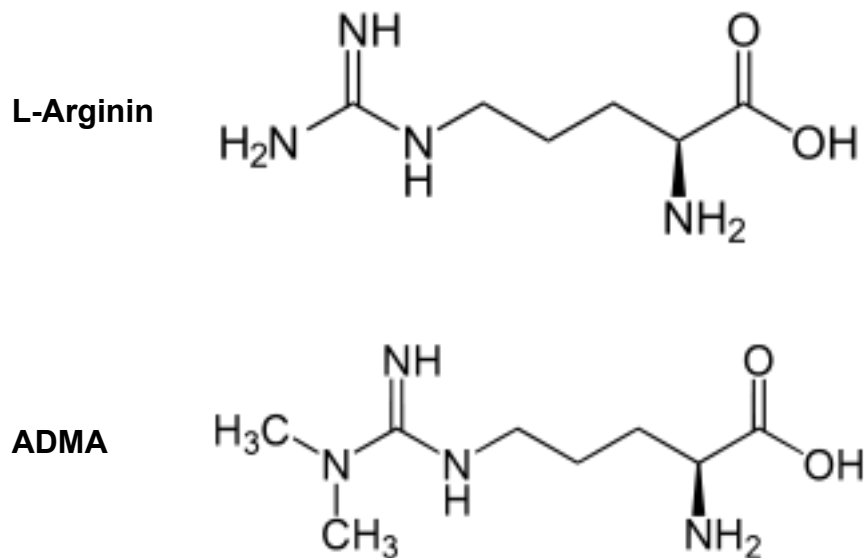
ADMA wurde 1992 von Vallance als endogener Inhibitor der NOS identifiziert (Vallance et al. 1992). Ebenso wie Monomethylarginin (L-NMMA) und das symmetrische Dimethylarginin (SDMA) ist es strukturverwandt mit der Aminosäure L-Arginin (Kakimoto and Akazawa 1970; Abb. 2.1). Das Monomethylarginin hemmt ebenfalls die NOS, existiert im menschlichen Körper allerdings nicht in ausreichenden Mengen, um eine signifikante Wirkung zu erzeugen. Das symmetrische Dimethylarginin (SDMA) ist hingegen kein Inhibitor der NOS (Vallance et al. 1992). Außer den negativen Effekten durch die Minderproduktion von NO, führt ADMA auch NOS-unabhängig zu Gefäßschäden. Ein damit verbundener Effekt ist die Überexpression von Angiotensin Converting Enzyme (ACE), welches die Spaltung von Angiotensin I in das Vasokonstriktor Angiotensin II katalysiert (Tsutsui et al. 2004).

Studien konnten zeigen, dass ADMA die Durchblutung bei lokaler Infusion verringert (Vallance et al. 1992). Bereits eine niedrige Dosis intravenös appliziertes ADMA reduziert die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen bei gesunden Patienten. Der Blutdruck und die Gefäßresistenz werden erhöht (Achan et al. 2003). ADMA greift somit negativ in die NO-vermittelte Kreislaufregulation ein.

Neben der Erfassung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes, Hypercholesterinämie und Rauchen, könnte ADMA besonders für Patienten mit mittlerem Risiko interessant sein, um eine genauere Klassifizierung vorzunehmen und gegebenenfalls eine gefäßschützende medikamentöse Therapie einzuleiten (R. H. Böger 2006).

Eine Definition von Referenzwerten für die ADMA-Konzentration existiert nicht. Gründe hierfür sind eine zu geringe Zahl klinischer Studien und die Anwendung unterschiedlicher Messverfahren. In einem gesunden Kollektiv lag die ADMA-Konzentration im Vollblut, gemessen mit einem Immunassay wie auch in dieser Arbeit, bei durchschnittlich $0,69\mu\text{mol/l}$ (Schulze et al. 2005). Bei kardiovaskulär oder anderweitig erkrankten Patienten kann sie allerdings ein Vielfaches dessen betragen.

Abb. 2.1 Strukturformeln L-Arginin und ADMA



2.2.2 ADMA-Synthese

ADMA entsteht endogen im Rahmen der posttranslationalen Modifikation von Proteinen und deren anschließendem physiologischen Zerfall. Die Enzymfamilie der Proteinmethylasen (PRMT) katalysiert die Methylierung der endständigen Seitenketten-Stickstoffatome der Aminosäure L-Arginin. Die Enzyme sind substratspezifisch. Nur durch die Aktivität der PRMT Typ I entsteht neben L-NMMA auch ADMA (Paik and Kim 1968). Die Methylgruppe stammt dabei von S-Adenosyl-Methionin aus dem Homocysteinkreislauf (R. H. Böger et al. 2000). Die Freisetzung der Methylarginine in den Blutkreislauf erfolgt schließlich bei der Proteolyse. Somit ist die Entstehung von ADMA ein physiologischer Vorgang.

Zu einer erhöhten ADMA-Synthese kommt es bei einer Überexpression von PRMTs. Diese Genaktivierung steht im Zusammenhang mit nativen und oxidiertem Low Density Lipoprotein (nLDL und oxLDL) (R. H. Böger et al. 2000) und hohen Glucose-Konzentrationen (Lin et al. 2002).

Durch kationische Aminosäure-Transporter gelangen, neben L-Arginin und anderen Aminosäuren, auch Methylarginine aus dem Blut in die Zelle (Bogle et al. 1995), wo sie auf diese Weise konzentriert werden (Malandro and Kilberg 1996).

2.2.3 Metabolisierung von ADMA

ADMA wird renal ausgeschieden (Kakimoto and Akazawa 1970) und im Gegensatz zu SDMA auch zum Großteil enzymatisch durch Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) abgebaut. Bei der Hydrolyse entstehen Citrullin und Dimethylamin (Ogawa, Kimoto, and Sasaoka 1989). Eine Demethylierung der Methylarginine konnte bisher nicht beschrieben werden (Miyake and Kakimoto 1976).

oxLDL und TNF α schränken die Expression des DDAH-Gens ein, mit der Folge einer Akkumulation von ADMA im Blut. Auch eine verminderte Aktivität des Enzyms, welche sich auf oxidativen Stress zurückführen lässt, hat dies zur Folge (Ito et al. 1999).

2.2.4 Erkrankungen mit erhöhtem ADMA-Spiegel

ADMA hat sich sowohl als Marker von kardiovaskulären, als auch von damit assoziierten Erkrankungen herausgestellt. Eine der ersten Erkrankungen bei der erhöhte ADMA-Konzentrationen gemessen wurden, war chronisches Nierenversagen. Aufgrund der zum Erliegen kommenden renalen Exkretion akkumuliert das Dimethylarginin im Blut. (Vallance et al. 1992).

ADMA ist nicht nur ein von traditionellen Risikofaktoren unabhängiger Marker für den Verlauf einer koronaren Herzkrankheit (V. P. Valkonen et al. 2001). Auch bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bestehen nachweislich eine verminderte NO-Produktion und erhöhte ADMA-Konzentrationen (R. H. Böger et al. 1997). In Folge dieser Erkrankungen kann es zu Stenosen und Thrombosen kommen, Ursachen für Ischämie bis hin zum Infarkt. Dementsprechend wurden bei Patienten mit Herzinfarkt höhere ADMA- und niedrigere L-Arginin -Konzentrationen gefunden als bei der gesunden Kontrollgruppe. ADMA war zusätzlich ein Prädiktor des Ein-Jahres-Überlebens (Sen et al. 2011). Auch bei älteren Patienten mit ischämischem Schlaganfall zeigten sich signifikant höhere ADMA-Konzentrationen (Yoo and Lee 2001).

Bei unbehandelten Hypertonikern konnten eine erhöhte ADMA-, allerdings auch eine erhöhte L-Arginin-Konzentration, festgestellt werden (Surdacki et al. 1999).

Gleichzeitig lässt bereits eine niedrige Dosis intravenös applizierten ADMA den Blutdruck und die Gefäßresistenz ansteigen (Achan et al. 2003).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind die NO-Produktion und die ADMA-Konzentration erhöht, dabei korreliert die Höhe des ADMA-Spiegels mit der Ausprägung des Krankheitsbildes (Usui et al. 1998). Außerdem steht ADMA im Bezug zur Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz, indem es die kompensative NO-Überproduktion minimiert (Saitoh et al. 2003).

Ebenso zeigen Diabetes Typ II-Patienten (Abbasi et al. 2001) und Probanden mit mehr oder weniger ausgeprägter Insulinresistenz (Stühlinger et al. 2002) erhöhte ADMA-Konzentrationen, die im Zusammenhang mit den typischen, im Verlauf der Krankheit entstehenden, mikro- und makrovaskulären Schäden stehen können.

Auch bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen oft gesehene Komplikationen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA-Konzentrationen und Hyperthyreose wurde bereits entdeckt: Freies T4 korrelierte im untersuchten Patientenkollektiv direkt mit ADMA. Die Patienten mit Hypothyreose zeigten ähnliche Werte wie die gesunde Kontrollgruppe (Hermenegildo et al. 2002). In einem anderen Patientenkollektiv konnten erhöhte ADMA-Konzentrationen sowohl bei Hyper- als auch bei Hypothyreose festgestellt werden (Arikan, Karadag, and Guldiken 2007).

ADMA wurde nicht nur bei Patienten mit ausgeprägten Krankheiten, sondern auch bei ansonsten gesunden Männern und Frauen mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. So zeigte sich auch bei Personen mit symptomloser Hypercholesterinämie eine erhöhte ADMA-Konzentration bei verringerter NO-Produktion (R. H. Böger et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass oxidiertes LDL eine vermehrte Genexpression der PRMTs bewirkt, wodurch vermehrt ADMA entsteht (R. H. Böger et al. 2000).

Maas und Kollegen konnten andererseits feststellen, dass ADMA bei Rauchern, im Gegensatz zu gesunden Männern, kein Prädiktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Bestandteile des Tabaks haben einen Effekt auf den ADMA-Metabolismus, DDAH wird vermehrt exprimiert. Im Fall des Risikofaktors Rauchen sind folglich andere Mechanismen für den negativen Effekt auf das Herz-Kreislauf-System verantwortlich (Maas et al. 2007).

Ein höheres Mortalitätsrisiko besteht auch für direkte Verwandte von Patienten, die an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leiden. Bei jungen Gesunden mit positiver

Familienanamnese war die ADMA-Konzentration allerdings nicht erhöht. So scheint auch bei diesem Risikofaktor eine Verbindung mit ADMA nicht zu bestehen (Surdacki et al. 2012).

2.2.5 Medikamente mit Einfluss auf die ADMA-Konzentration

ADMA rückt als Inhibitor der NOS, und somit Förderer diverser Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auch in den Fokus der pharmakologischen Forschung. Um erhöhte ADMA-Konzentrationen zu senken sind dabei Wirkstoffe denkbar, die entweder inhibierend in die Synthese oder fördernd in den Abbau von ADMA eingreifen.

Die ADMA-senkende Wirkung von Enalapril und Eprosartan konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden. Das Absinken der ADMA-Konzentration lag dabei nicht am medikamentenvermittelt niedrigeren Blutdruck (Delles et al. 2002). In einer anderen Studie zeigten sowohl Telmisartan als auch Valsartan allerdings keine Effekte (Galle et al. 2008).

Bei hyperglykämischen Patienten mit Diabetes Typ II sank bei Einnahme von Metformin mit der Blutglukosekonzentration auch die ADMA-Konzentration. Ob allerdings Metformin selbst an letzterem Effekt beteiligt ist oder ADMA lediglich mit der Blutglukosekonzentration korreliert, bleibt noch unklar (Asagami et al. 2002).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer haben einen direkten Effekt auf die NO-Synthese, dessen Expression bei Einnahme des Medikaments gesteigert wird (Laufs et al. 1998). Eine Kombination von Statinen mit L-Arginin kann die endothel-abhängige Vasodilatation durch NO signifikant verbessern, indem ADMA bei Patienten mit einem hohen Serumspiegel auf diese Weise antagonisiert wird (G. I. Böger et al. 2007). In einer Studie mit 83 Patienten konnten Rosuvastatin und Atorvastatin die ADMA-Konzentration über sechs Wochen senken (Kurtoglu 2013), während eine Studie mit 150 Patienten nach acht Wochen zu dem Ergebnis kam, dass weder Simvastatin noch Atorvastatin einen Einfluss auf die ADMA-Konzentration haben (V. P. Valkonen et al. 2003).

Der einzige Wirkstoff, der einen sicheren senkenden Effekt auf die ADMA-Konzentration hat, ist Östrogen. Eine Hormonersatztherapie zeigte in mehreren

Studien das gleiche Ergebnis (Holden 2003; Teerlink et al. 2003). Dass diese Herangehensweise allerdings keine allgemein einzusetzende Therapie darstellen kann, ist offensichtlich.

2.3 L-Arginin & L-Arginin-ADMA-Verhältnis

2.3.1 L-Arginin-ADMA-Verhältnis

Nicht nur eine hohe ADMA-, auch eine sehr niedrige L-Arginin-Konzentration beeinflusst die Bioverfügbarkeit von NO negativ. Deshalb ist es sinnvoll im Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit beide Parameter zu betrachten. Ein niedriges Verhältnis gilt als ungünstig (Lunenburg et al. 2011).

Bei 785 gesunden Probanden korrelierte die Intima-Media-Dicke (IMT), welche als prognostischer Marker für Arteriosklerose gilt, negativ mit dem L-Arginin-ADMA-Verhältnis, während zwischen der IMT und ADMA oder L-Arginin allein kein Zusammenhang festgestellt werden konnte (Notsu et al. 2015). Auch bei einer weit fortgeschrittenen Erkrankung wie Herzversagen, stellte das Verhältnis einen unabhängigen Marker für die Mortalität dar (Anderssohn et al. 2012).

2.3.2 L-Arginin – Supplementation und Paradoxon

Eine ausreichende ADMA-senkende Therapie wurde bisher nicht gefunden, allerdings lässt sich ein niedriges L-Arginin-ADMA-Verhältnis durch Erhöhung der L-Arginin-Konzentration ausgleichen. Die orale Supplementation mit L-Arginin zeigte eine Verbesserung der NO-vermittelten Vasodilatation und lässt so auf einen höheren Umsatz von L-Arginin zu NO durch eNOS schließen (Bode-Böger et al. 2003). Das wirft zunächst Fragen auf, da die normale intrazelluläre L-Arginin-Konzentration die Michaelis-Menten-Konstante der eNOS bereits um ein Vielfaches übersteigt. Unter der Annahme, dass ADMA eNOS bei physiologischen Konzentrationen von L-Arginin hemmt, ist die Verdrängung von ADMA an der Bindungsstelle der eNOS durch ein noch extremeres Überangebot an L-Arginin

eine mögliche Erklärung für die höhere NO-Produktion bei L-Arginin-Supplementation (R. H. Böger 2004). Besonders Patienten mit einem niedrigen L-Arginin-ADMA-Verhältnis (L-Arginin normal - ADMA hoch oder L-Arginin gering - ADMA normal), die noch keine anderweitige pharmakologische Herz-Kreislauf-Therapie erhalten und sich in einem frühen, reversiblen Stadium der Arteriosklerose befinden, profitieren am meisten von einer Supplementation (R. H. Böger 2007).

3. Material und Methoden

3.1 ADMA-Card und ADMA-ELISA

Die ADMA-Card ist ein medizinischer Selbsttest zur Untersuchung des Vollblutspiegels von ADMA und L-Arginin. Die Testkarte ist mit einem Arginase-Inhibitor behandelt, damit das Enzym nicht durch eine patientenspezifische Aktivität sein Substrat L-Arginin abbaut. Der von den Patienten durchgeführte Trockenbluttest wurde per Post zur Auswertung ins Labor geschickt. Die ADMA- und L-Arginin-Vollblutkonzentration wurden mit einem kompetitiven Enzymimmunoassay der DLD Diagnostika GmbH aus Blutproben auf der ADMA-Card bestimmt. Der ELISA wurde von Schulze validiert, wobei allerdings im Serum gemessen wurde. Er und seine Kollegen konnten zeigen, dass eine ausreichende Korrelation zwischen ADMA, das durch LC-MS/MS und ADMA, das durch den ELISA gemessen wurde, besteht. Die Kreuzreaktivität des Tests mit SDMA und L-Arginin liegt bei 1,2% bzw. <0,02%. Die Sensitivität liegt bei 0,05 µmol/l. In dem gesunden Probandenkollektiv wurde mit dem ADMA-ELISA eine durchschnittliche Serumkonzentration von 0,65 µmol/l gemessen (Schulze et al. 2004).

3.2 Patientenkollektiv und Datenerfassung

In die Dissertation wurden alle Patienten inkludiert, deren ADMA-Card im Zeitraum vom 22.12.2011 bis zum 11.07.2015 ausgewertet wurde. Die entsprechenden analogen Akten lagen im Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie vor. Das Patientenkollektiv umfasste 1539 Personen, davon 745 Männer, 781 Frauen und 13 Patienten ohne Angabe eines Geschlechts im Alter von 12 bis 95 Jahren. Patienten, die den Test mehrfach durchgeführt haben, wurden wie unverbundene Personen behandelt.

Die Motivation der Patienten für einen ADMA-Test sind die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe für Herz-Kreislaufkrankungen, eine positive Familienanamnese oder auch ein Interesse an der eigenen kardiovaskulären Gesundheit.

Dem Test lag ein kurzer Anamnesebogen bei, der neben personenbezogenen Daten Vorerkrankungen, vom Patienten eingenommene Medikamente und ausgewählte Laborwerte erfasst.

Auf dieser Grundlage wurden 27 unabhängige Variablen herausgearbeitet, deren Einfluss auf die Messgrößen untersucht werden sollte. Sie sind in Tab. 3.1 zusammengefasst.

Messgrößen

Mit dem ADMA-ELISA wurden sowohl **ADMA** als auch **L-Arginin** im Blut bestimmt und daraus das **L-Arginin-ADMA-Verhältnis** berechnet. Diese drei Variablen sind bei allen Patienten vollständig, sie sind die drei abhängigen Variablen. Ihr Skalenniveau ist metrisch.

Es folgen die unabhängigen Variablen.

Personenbezogene Angaben

Neben dem **Geschlecht** wurden das Geburtsdatum und das Testdatum erhoben, woraus das **Alter** zum Testzeitpunkt errechnet wurde.

Erkrankungen und Risikofaktoren

Auf dem Bogen wurde explizit nach der **Familien-** und **Eigenanamnese von Herzinfarkt oder Schlaganfall** gefragt, ebenso nach einem **Diabetes mellitus** und ob der Patient **Raucher** ist. Es bestand außerdem die Möglichkeit im Freitext Angaben zu weiteren Erkrankungen zu machen. Diejenigen, die unter den ersten 100 Patienten am häufigsten auftraten und solche, die in der Literatur bereits im Zusammenhang mit ADMA zu finden sind, wurden als Variablen aufgenommen. Das sind **Hypertonie, Herzinsuffizienz, Hypothyreose, Hyperthyreose** und **chronische entzündliche Erkrankungen** (hauptsächlich rheumatoide Arthritis und Asthma bronchiale). Wegen zu geringer Fallzahlen wurden Herzinsuffizienz und Hyperthyreose für individuelle Analysen ausgeschlossen.

Klinische Parameter und Laborwerte

Es bestand für die Patienten im Rahmen der Kurzanamnese die Möglichkeit zur freiwilligen Angabe von einigen klinischen Parametern und Laborwerten, die im Zusammenhang mit Herz-Kreislaufkrankungen erhoben werden und als

Risikofaktoren gelten: **systolischer** und **diastolischer Blutdruck**, **Cholesterin**, **HDL**, **LDL**, und **Triacylglyceride**.

Da eine verminderte Nierenfunktion auch einen verminderten Abbau von ADMA zur Folge hat, wurde nach der **Kreatinin**-Konzentration gefragt.

Im Gegensatz zu den ansonsten kategorialen Variablen sind die klinischen Parameter und Laborwerte metrisch. Sie wurden freiwillig angegeben, was bei einem Teil der Variablen zu vielen fehlenden Werten geführt hat. Außerdem ist zu beachten, dass Daten falsch angegeben oder alt sein können.

Medikamente und Supplemente

Auch hier wurden zur Variablenerstellung die häufigsten Medikamente unter den ersten 100 Patienten herangezogen und solche, die erwartungsgemäß von den Patienten eingenommen werden. Dies waren **Beta-Blocker**, **ACE-Hemmer**, **AT-1-Rezeptorantagonisten**, **übrige Antihypertensiva**, **Cholesterinsenker**, **Antikoagulantien**, **Thrombozytenaggregationshemmer** und **Schilddrüsenhormone**.

Auf einem Teil der Anamnesebögen konnten Angaben zur **L-Arginin-Supplementation** (ja/nein) gemacht werden. Auf den älteren Bögen war diese Frage nicht vorhanden, sodass nicht nachvollzogen werden konnte, wer ein Supplement einnahm und wer nicht. Durch diese Tatsache kam es auch hier zu einer großen Anzahl fehlender Werte.

Insgesamt muss bedacht werden, dass eine statistische Verarbeitung von zum Teil nicht selbst erhobenen, auf freiwilligen Angaben basierenden Daten zu ungenauen Ergebnissen führen kann.

Tab. 3.1 Datenerfassung

	Variable
Messgrößen	ADMA
	L-Arginin
	L-Arginin-ADMA-Verhältnis
Personenbezogene Angaben	Geschlecht
	Alter
Erkrankungen und Risikofaktoren	Herzinfarkt bzw. Schlaganfall
	Hypertonie
	Herzinsuffizienz
	Hypothyreose
	Hyperthyreose
	chronisch entzündliche Erkrankungen
	Diabetes
	Raucher
	Familienanamnese Herzinfarkt / Schlaganfall
Klinische Parameter / Laborwerte	systolischer Blutdruck
	diastolischer Blutdruck
	Cholesterin
	HDL
	LDL
	TAG
	Kreatinin
Medikamente und Supplemente	Betablocker
	ACE-Hemmer
	AT1-Antagonisten
	übrige Antihypertensiva
	Cholesterinsenker
	Antikoagulantien
	Thrombozytenaggregationshemmer
	Schilddrüsenhormone
L-Arginin-Supplement	

3.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen sollten klären, ob die unabhängigen Variablen einen signifikanten Einfluss auf die drei abhängigen Variablen haben. Dafür wurden die Ausprägungen der Messgrößen (z.B. ADMA: 0,7 µmol/l) in den jeweiligen beiden Gruppen (z.B. männlich/weiblich) einer Variablen (z.B. Geschlecht) miteinander verglichen. Ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen so konnte von einem Einfluss durch diese Variable ausgegangen werden.

Stellten sich mehrere Variablen mit einem signifikanten Einfluss heraus, so wurde mittels Kreuztabellen all jener Variablen untereinander geprüft, ob es ungleiche Verteilungen gab, die zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben.

Alle Variablen wurden mit dem Programm Microsoft Excel in einer Tabelle erfasst und zur statistischen Analyse in das Programm IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 18.0. Armonk, NY: IBM Corp.) importiert. Die Datenbereinigung hat durch eine Ausreißerprüfung stattgefunden.

Die Normalverteilung der stetigen Variablen wurde anhand des Histogramms und des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Für normalverteilte Daten wurde der Mittelwert + Standardabweichung angegeben, die statistische Signifikanz eines Unterschiedes zwischen zwei Gruppen wurde mit dem t-Test überprüft. Für nicht normalverteilte Daten wurde der Median + 25. und 75. Perzentile angegeben, hier wurde die statistische Signifikanz eines Unterschiedes zwischen zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Korrelationen zwischen zwei metrischen Variablen wurden bei Normalverteilung mit der Pearson- und bei schiefer Verteilung mit der Spearman-Korrelation untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

Die Frequenz der signifikanten Variablen wurde im Anschluss mittels Kreuztabellen und Chi²-Test nach Yates korrigiert bzw. exaktem Test nach Fisher überprüft.

Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie & Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

3.4 Limitation der Studie

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Sekundärdatenanalyse mit explorativem Charakter. Das heißt, die Daten sind unflexibel und können nicht an Studienbedürfnisse angepasst werden. Es finden sich in diesem Kollektiv hauptsächlich ältere Patienten, größtenteils mit bestehenden Risikofaktoren für oder bereits mit einer manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankung. Gleichzeitig mangelt

es an einer gesunden Vergleichsgruppe oder Follow-Up-Werten nach Änderung bzw. Beginn oder Ende einer medikamentösen Therapie.

Es müssen allerdings auch die Vorteile einer solchen Analyse gewürdigt werden: Sie ist kostengünstig, die Daten sind direkt verfügbar und es kann eine große Fallzahl betrachtet werden.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtes Patientenkollektiv

4.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Kollektiv umfasste insgesamt 1539 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren und einer Altersspanne von 12-95 Jahren. Auf 781 (51,2%) Frauen kamen 745 (48,8%) Männer.

Ein Viertel (N=266) der Patienten litt an keiner der registrierten Erkrankungen und nahm keine der registrierten Medikamente ein. Für diese Arbeit wurden sie als gesunde Personen zusammengefasst und dienten für statistische Analysen mit diversen Erkrankungen als Vergleichsgruppe. Ein knappes Drittel (N=435) der Patienten litt hingegen an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung im Allgemeinen. Im Speziellen gaben 273 Patienten (19,1%) eine Hypertonie an, 148 (10,1%) einen Herzinfarkt oder Schlaganfall und 12 (0,8%) eine Herzinsuffizienz, wobei ein Patient mehrfach erkrankt sein konnte. An einem Diabetes mellitus litten 124 Patienten (8,4%). An einer Hypothyreose waren 89 (6,2%) Patienten erkrankt, an einer Hyperthyreose lediglich 2 Patienten (0,1%). Die Variablen Herzinsuffizienz und Hyperthyreose wurden wegen zu geringer Patientenzahlen für weitere krankheitsspezifische Analysen nicht mehr berücksichtigt. An einer chronisch entzündlichen Erkrankung litten 112 Patienten (7,8%). 198 (13,4%) Patienten waren Raucher (N=1475). Eine positive Familienanamnese bezüglich Herzinfarkt oder Schlaganfall gaben 369 (25,3%) Patienten an (Tab 4.1).

Die Patienten hatten durchschnittlich einen Blutdruck von $131 \pm 18 / 79 \pm 10$ mmHg. Die Cholesterin-Konzentration lag bei $5,4 \pm 1,3$ mmol/l, HDL bei $1,5$ (1,3-1,8) mmol/l und LDL bei $3,3 \pm 1,1$ mmol/l. Die durchschnittliche Konzentration von Triacylglyceriden im Blut lag bei 1 (0,7-1,6) mmol/l, Kreatinin wurde mit 77 (66-91) $\mu\text{mol/l}$ angegeben. Es wurde eine durchschnittliche ADMA-Konzentration von $0,903 \pm 0,266$ $\mu\text{mol/l}$ und eine mediane L-Arginin-Konzentration von $106,3$ (58,9-167) $\mu\text{mol/l}$ im Vollblut gemessen. Das L-Arginin-ADMA-Verhältnis lag bei 126 (73-194) (Tab. 4.2).

Es wurden von 156 Patienten (11,6%) Betablocker eingenommen, von 87 (6,5%) ACE-Hemmer, von 140 (10,4%) AT-1-Rezeptorantagonisten, von 157 (11,7%) andere Antihypertensiva, von 175 (12,9%) Cholesterinsenker, von 63 (4,7%) Antikoagulantien und von 176 (13%) Thrombozytenaggregationshemmer. Auch hier konnte ein Patient mehrere Medikamente gleichzeitig benötigen.

Insgesamt 116 (8,5%) Patienten gaben an Schilddrüsenhormone einzunehmen. 198 (76,2%) der Patienten nahmen ein L-Arginin-Supplement ein. Bei letzteren war der Anteil von Patienten, die keine Angabe gemacht hatten besonders groß (Tab. 4.3).

Tab. 4.1 Patientencharakteristika: Demographische Daten, Erkrankungen & Risikofaktoren

	Wert / Anzahl	%	von
Demographische Daten			
Alter in Jahren	59	-	1492
Männer	745	48,8	1526
Frauen	781	51,2	1526
Erkrankungen & Risikofaktoren			
Gesund	266	24,8	1073
Herz-Kreislauf-Erkrankung	435	30,4	1429
Herzinfarkt / Schlaganfall	148	10,1	1427
Hypertonie	273	19,1	1428
Herzinsuffizienz	12	0,8	1427
Diabetes	124	8,4	1471
Hyperthyreose	2	0,1	1427
Hypothyreose	89	6,2	1427
chr. entzündliche Erkrankung	112	7,8	1428
Raucher	198	13,4	1429
Familienanamnese Infarkt	369	25,3	1457

Tab. 4.2 Patientencharakteristika: klinische Parameter & Laborwerte

	Normalwert	Wert	von
kl. Parameter & Laborwerte			
systolischer Blutdruck in mmHg	bis 140	131 ± 18	861
diastolischer Blutdruck in mmHg	bis 90	79 ± 11	859
Cholesterin in mmol/l	bis 5	5,4 ± 1,26	383
LDL in mmol/l	bis 2,6 - 4,1	3,29 ± 1,1	299
HDL in mmol/l	ab 1	1,5 (1,3 - 1,8)	303
TAG in mmol/l	bis 1,7	1,01 (0,7 - 1,6)	231
Kreatinin in µmol/l	bis 105	77 (66,15 - 91)	257
ADMA in µmol/l	bis 0,69	0,9 ± 0,27	1539
L-Arginin in µmol/l	ab 41	106,3 (58,9 - 167)	1536
L-Arginin/ADMA	ab 74,3	125,9 (73,2 - 193,7)	1536

Tab. 4.3 Patientencharakteristika: Medikamente

Medikamente	Anzahl	%	von
Betablocker	156	11,6	1346
ACE-Hemmer	87	6,5	1343
AT1-Antagonisten	140	10,4	1343
übrige Antihypertensiva	157	11,7	1343
Cholesterinsenker	175	12,9	1353
Antikoagulantien	63	4,7	1343
TAH	176	13	1349
Thyroxin	116	8,5	1368
L-Arginin-Supplement	198	76,2	260

4.1.2 Lageparameter ADMA

Mit zunehmendem Alter zeigte sich ein signifikanter Anstieg der ADMA-Vollblutkonzentration ($p=0,004$) mit schwachem Korrelationskoeffizienten (0,075) (Abb. 4.1). Auch der Unterschied zwischen Männern, mit einer durchschnittlichen ADMA-Vollblutkonzentration von $0,96 \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$, und Frauen, mit $0,86 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$, erwies sich als statistisch signifikant ($p<0,001$) (Abb. 4.2).

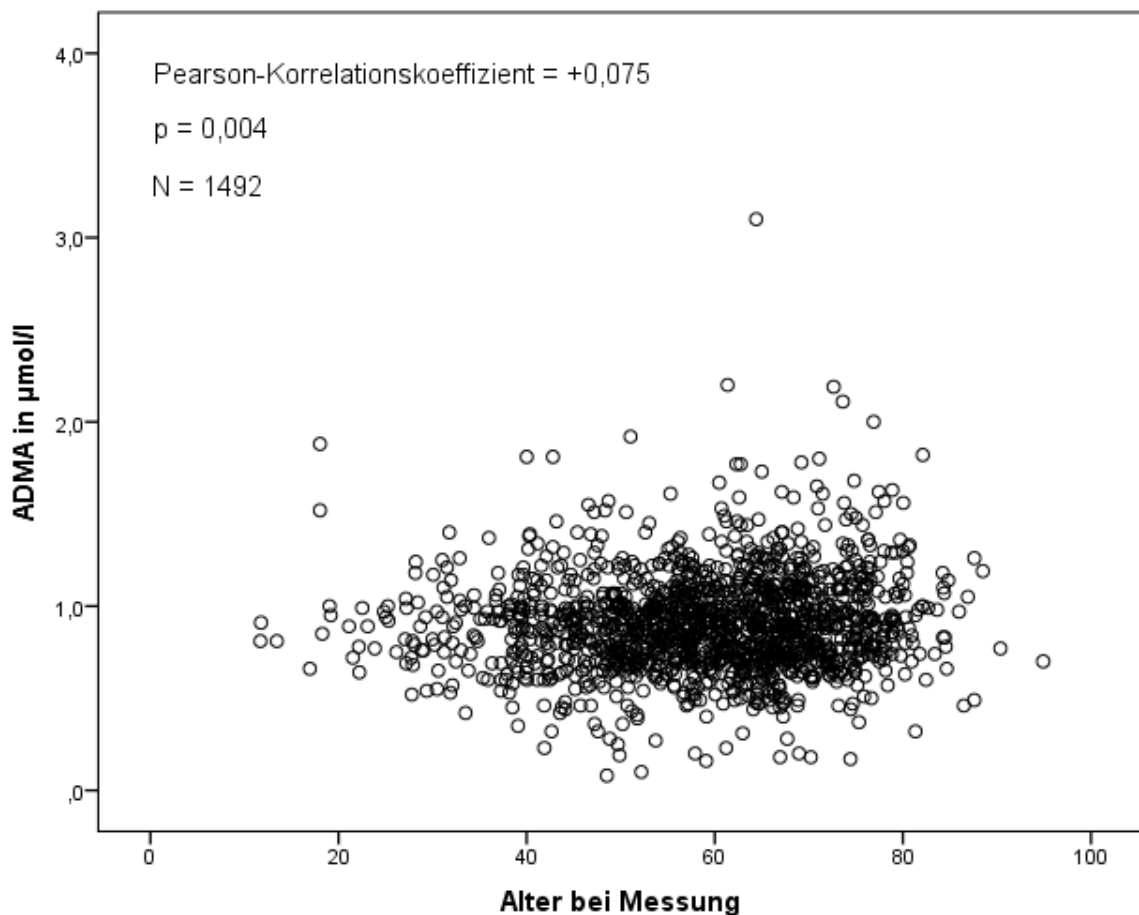
Im Vergleich zu den gesunden Personen, mit einer ADMA-Vollblutkonzentration von $0,89 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$, zeigten nur diejenigen Patienten, welche einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, mit $0,94 \pm 0,27 \mu\text{mol/l}$, einen signifikanten Unterschied ($p=0,028$) (Abb. 4.3). Bei Patienten mit anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Patienten, die eine positive Familienanamnese bezüglich Herzinfarkt oder Schlaganfall angegeben hatten, wurden durchweg höhere ADMA-Konzentrationen gemessen als bei den gesunden Personen, ein signifikanter Unterschied stellte sich allerdings nicht dar.

Bei den klinischen Parametern und Laborwerten ergab sich eine positive Korrelation für ADMA und Kreatinin ($p=0,009$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,163 (Abb. 4.4). Ein Zusammenhang zwischen ADMA und Blutdruck konnte nicht festgestellt werden.

Der Vergleich der ADMA-Vollblutkonzentrationen von Herz-Kreislauf-Patienten ohne ($0,91 \pm 0,273 \mu\text{mol/l}$) und mit Antikoagulantien-Einnahme ($1,02 \pm 0,36 \mu\text{mol/l}$) ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,004$) (Abb. 4.5).

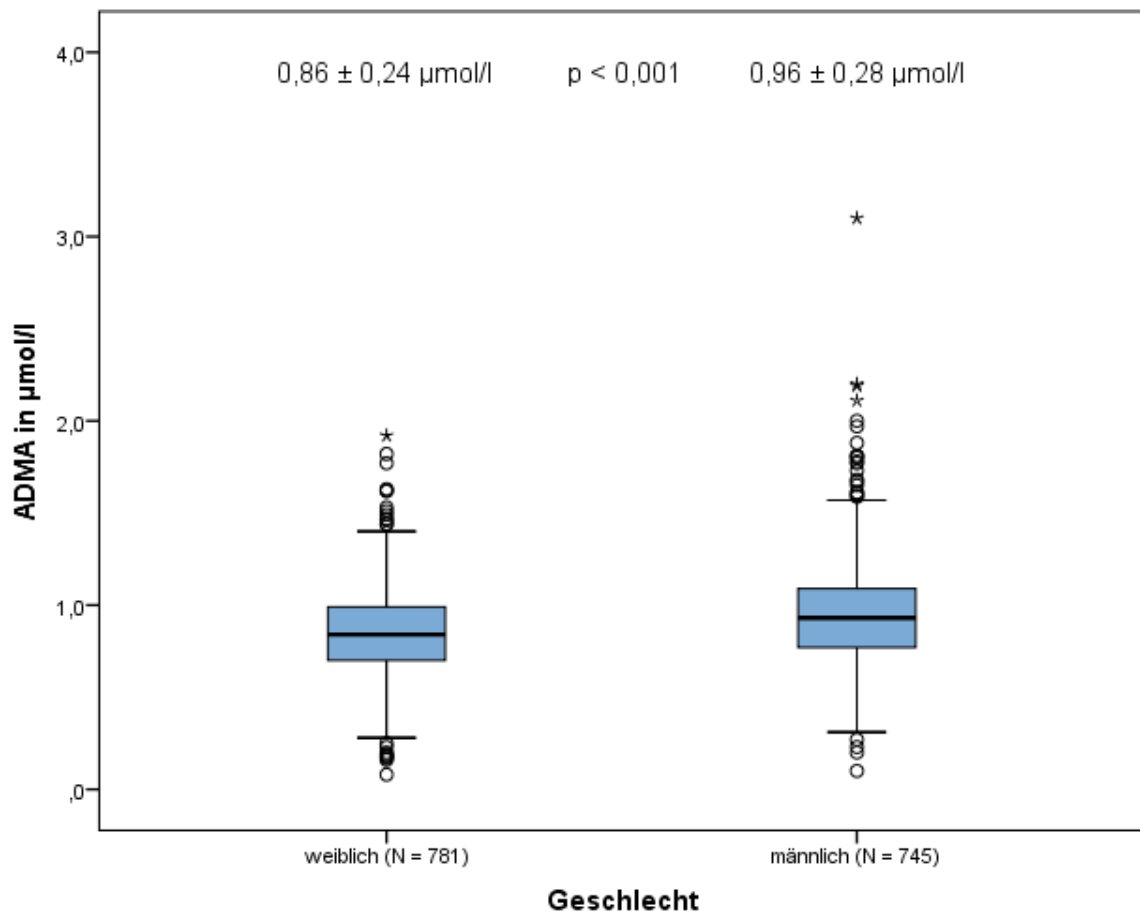
Zusammengefasst lässt sich bei folgenden Variablen von einem signifikanten Zusammenhang mit der ADMA-Vollblutkonzentration sprechen: **Alter**, **Geschlecht**, **Herzinfarkt bzw. Schlaganfall**, **Kreatinin** und die Einnahme von **Antikoagulantien**.

Abb. 4.1 ADMA-Konzentration mit steigendem Alter



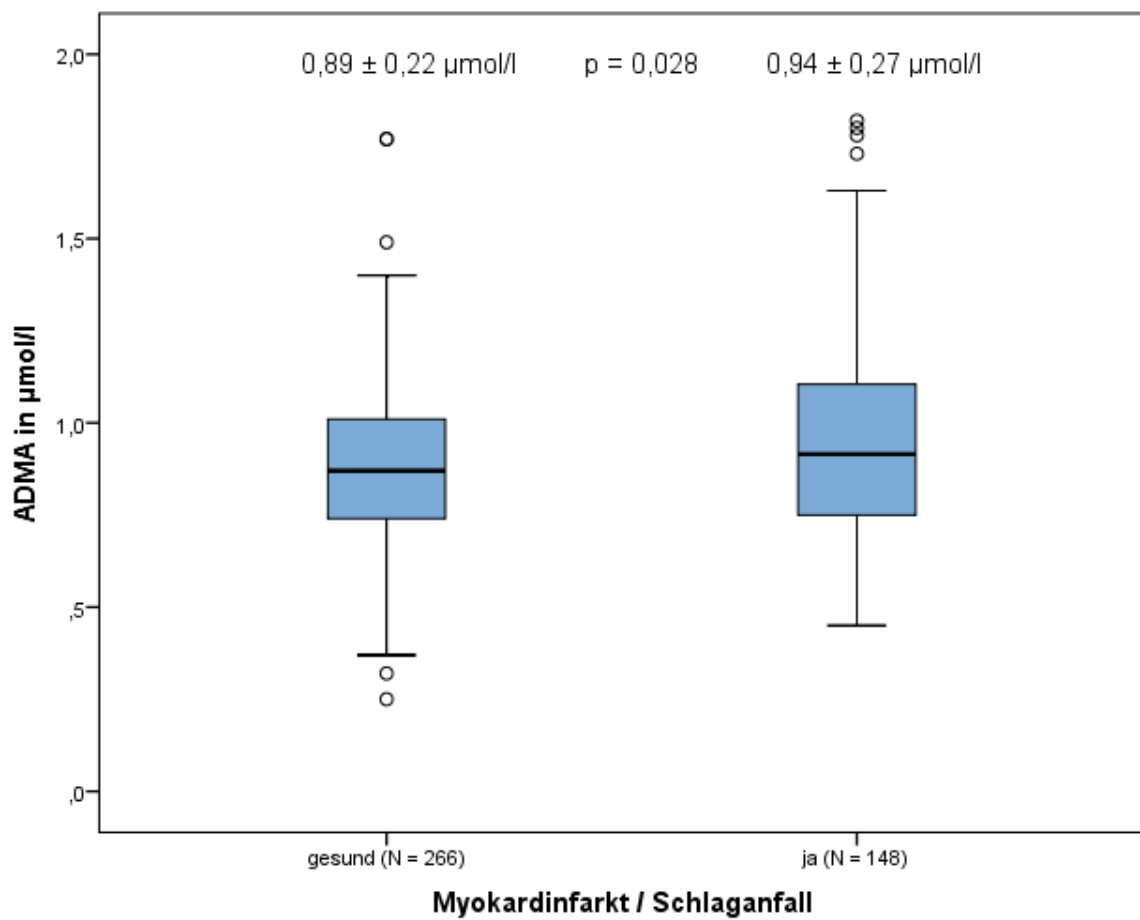
Die ADMA-Vollblutkonzentration steigt in Abhängigkeit vom Alter an. Der Korrelationswert ist dabei mit +0,075 gering.

Abb. 4.2 ADMA-Konzentration bei Frauen und Männern



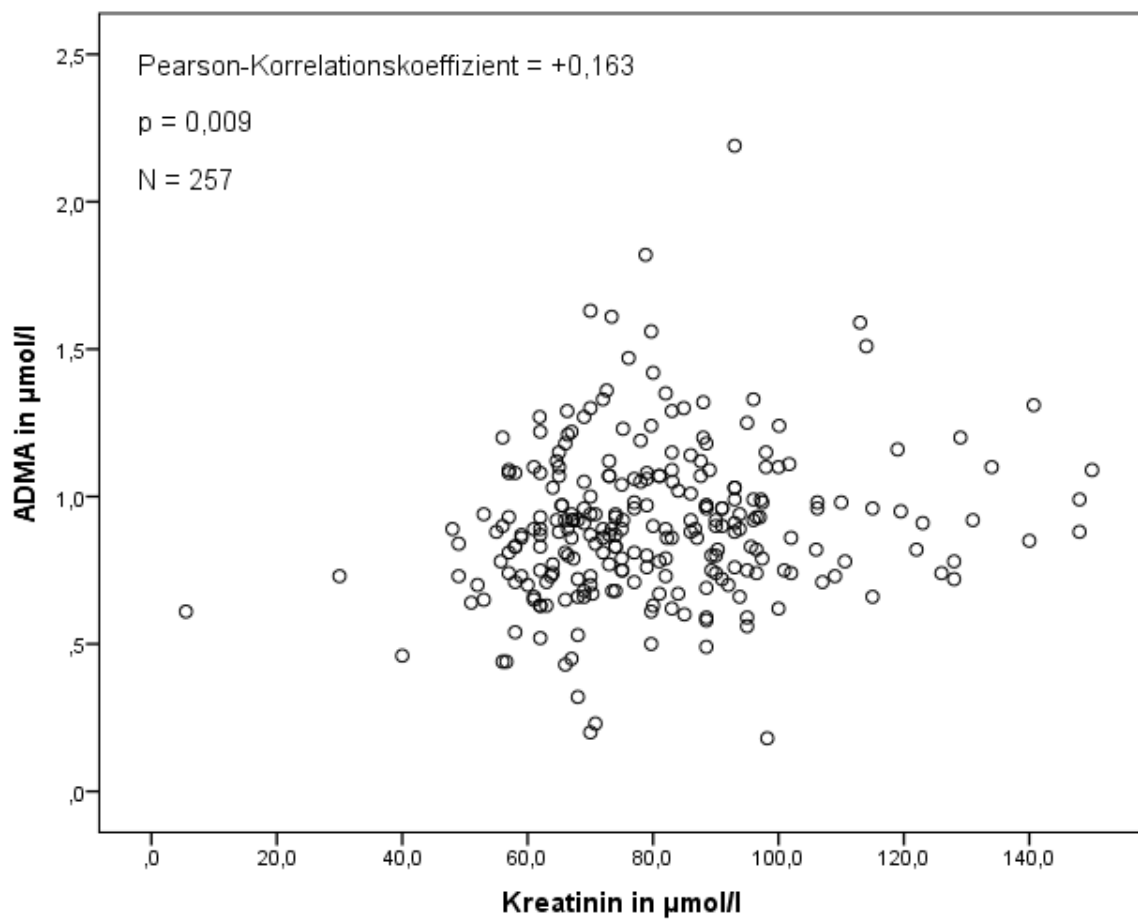
Die ADMA-Konzentration liegt bei Männern signifikant höher als bei Frauen.

Abb. 4.3 ADMA-Konzentration bei Gesunden und Patienten mit Myokardinfarkt / Schlaganfall



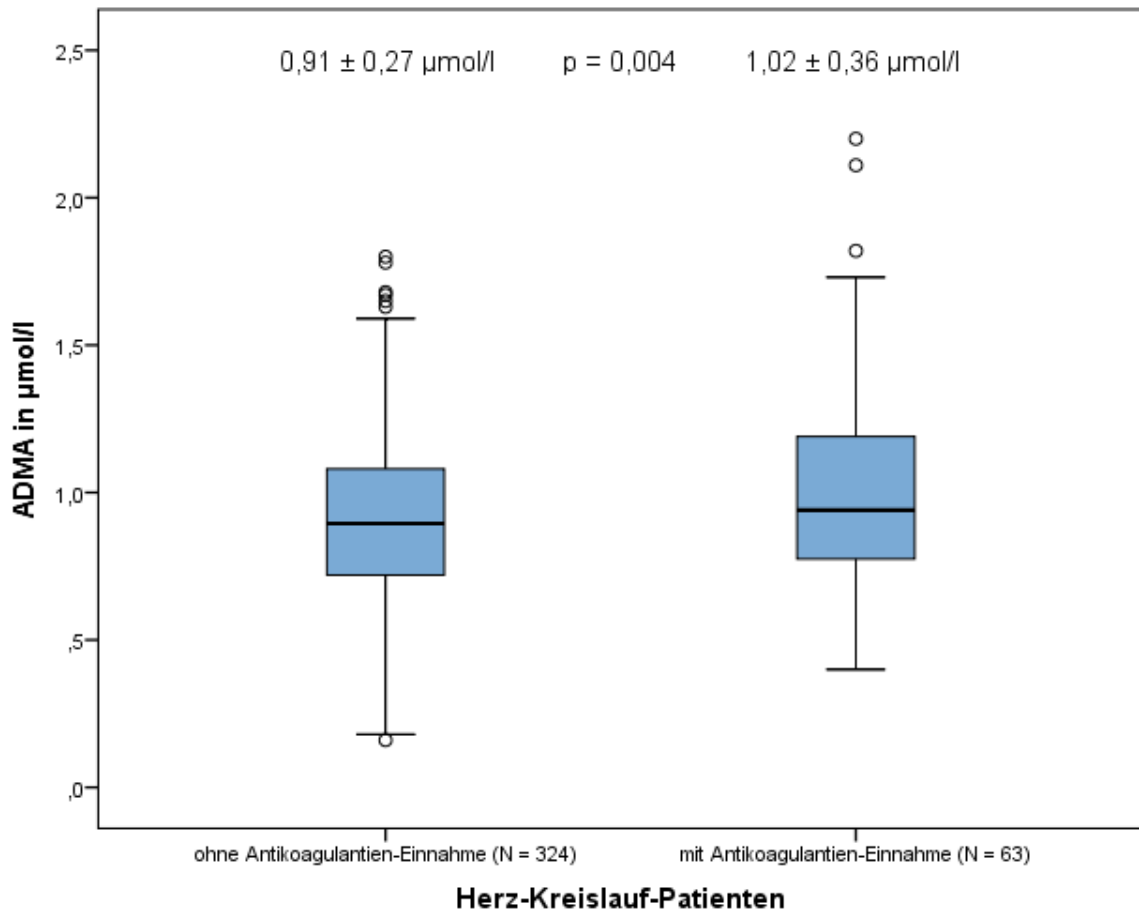
Bei Patienten, die einen Herzinfarkt bzw. Schlaganfall erlitten haben, zeigt sich eine signifikant höhere ADMA-Konzentration als bei der gesunden Vergleichsgruppe.

Abb. 4.4 ADMA-Konzentration mit steigender Kreatinin-Konzentration



Zwischen der ADMA- und Kreatinin-Konzentration besteht eine schwache positive Korrelation.

Abb. 4.5 ADMA-Konzentration bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne Antikoagulantien-Einnahme



Herz-Kreislauf-Patienten, die ein Antikoagulantium einnehmen, zeigen signifikant höhere ADMA-Konzentrationen als diejenigen, die nicht darauf angewiesen sind.

Eine Frequenzanalyse dieser Variablen mittels Kreuztabelle und Chi²-Test sollte herausstellen, ob gegebenenfalls eine Ungleichverteilung der Variablen untereinander und somit eine Verzerrung der Ergebnisse vorlag. Bei einer Ungleichverteilung wurde angegeben in welcher Gruppe die Variablenausprägung mit höherer ADMA-Konzentration lag.

4.1.3 Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Alter

Eine Verzerrung entstand durch ein häufigeres Auftreten von Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Ü50-Gruppe ($p < 0,001$).

Geschlecht

Die beiden Geschlechtergruppen zeigten signifikante Unterschiede bei der Verteilung von Infarkt-Patienten und solchen mit erhöhten Kreatinin-Werten. Unter den Männern waren mehr Infarktpatienten ($p < 0,001$) und mehr Patienten mit erhöhten Kreatinin-Werten ($p = 0,023$).

Herzinfarkt/Schlaganfall

Zwischen den Infarkt-Patienten und der gesunden Gruppe zeigten sich ungleiche Verteilungen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Einnahme von Antikoagulantien. In der Infarkt-Gruppe waren mehr ältere Patienten ($p < 0,001$) und mehr Männer ($p < 0,001$). Ebenfalls wurden in dieser Gruppe mehr Antikoagulantien eingenommen ($p = 0,007$).

Kreatinin

Patienten mit erhöhtem Kreatinin ($> 105 \mu\text{mol/l}$) waren häufiger Männer als Patienten mit normalen Kreatinin-Werten ($< 105 \mu\text{mol/l}$) ($p = 0,013$).

Antikoagulantien

Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, hatten häufiger einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten als diejenigen, die das Medikament nicht einnahmen ($p = 0,007$).

4.1.4 Lageparameter L-Arginin

Während sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter und L-Arginin-Vollblutkonzentration feststellen ließ, zeigten sich zwischen den Geschlechtern deutliche Unterschiede. Bei den Männern wurden mit 118,4 (66,4-178,9) $\mu\text{mol/l}$ höhere L-Arginin-Werte gemessen als bei den Frauen mit 96,4 (54,7-159,3) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) (Abb. 4.6).

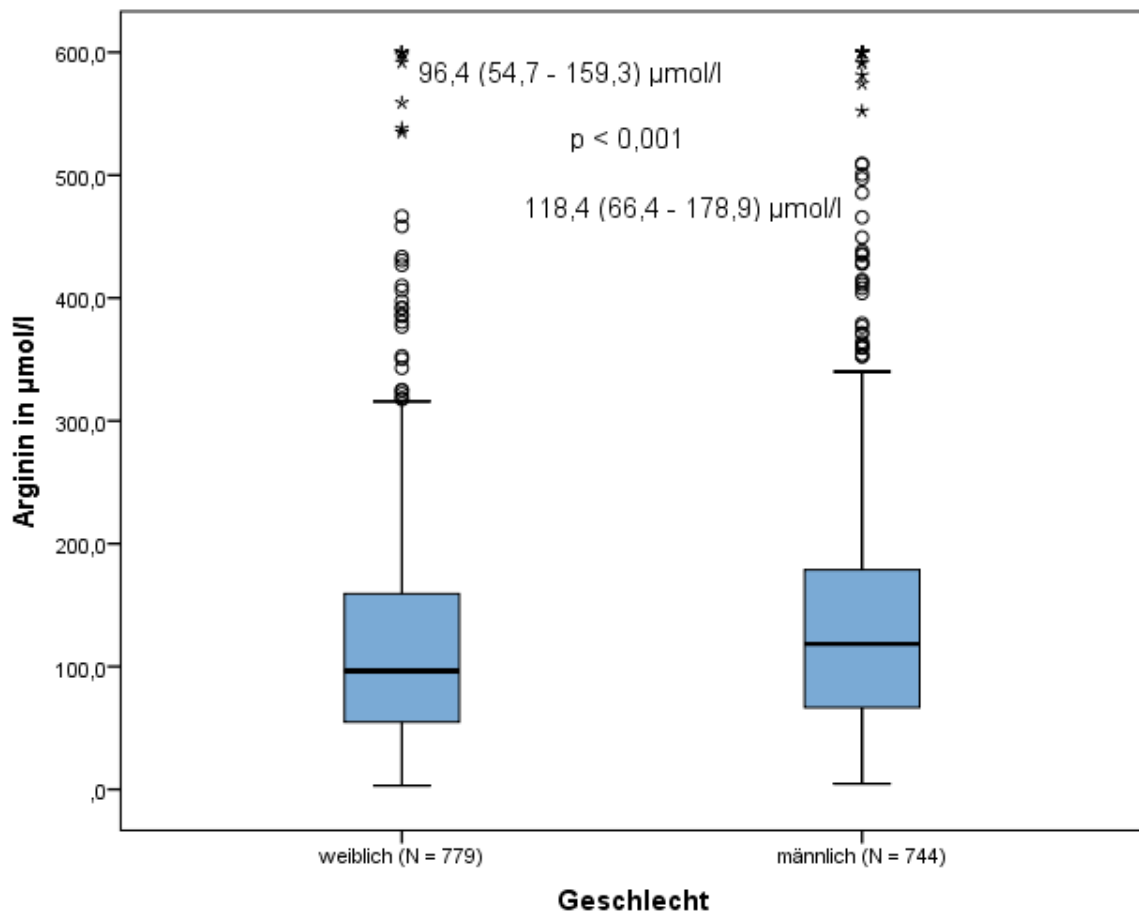
Unter den erfassten Krankheiten hoben sich diejenigen Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, mit 82,2 (43,2-165,6) $\mu\text{mol/l}$ L-Arginin, von den gesunden Personen, mit 105,4 (60,73-178,3) $\mu\text{mol/l}$ L-Arginin, ab ($p = 0,035$) (Abb. 4.7). Bei kardiovaskulär Erkrankten wurden L-Arginin -Werte gemessen, die extrem nah an den Werten der gesunden Vergleichspersonen liegen (105-108 $\mu\text{mol/l}$). Eine häufigere Supplement-Einnahme bei den Herz-Kreislauf-Patienten lag allerdings nicht vor ($p = 0,815$).

L-Arginin und Kreatinin wiesen eine positive Korrelation auf ($p = 0,034$). Der Korrelationskoeffizient betrug 0,132 (Abb. 4.8).

Herz-Kreislauf-Patienten, die ein L-Arginin -Supplement einnahmen, hatten eine L-Arginin-Vollblutkonzentration von 130,9 (69,55-179,75) $\mu\text{mol/l}$ und lagen damit deutlich über den Herz-Kreislauf-Patienten ohne entsprechende Supplementation, bei denen sich die Konzentration auf 86,7 (58,6/-29,4) $\mu\text{mol/l}$ belief ($p = 0,028$) (Abb. 4.9).

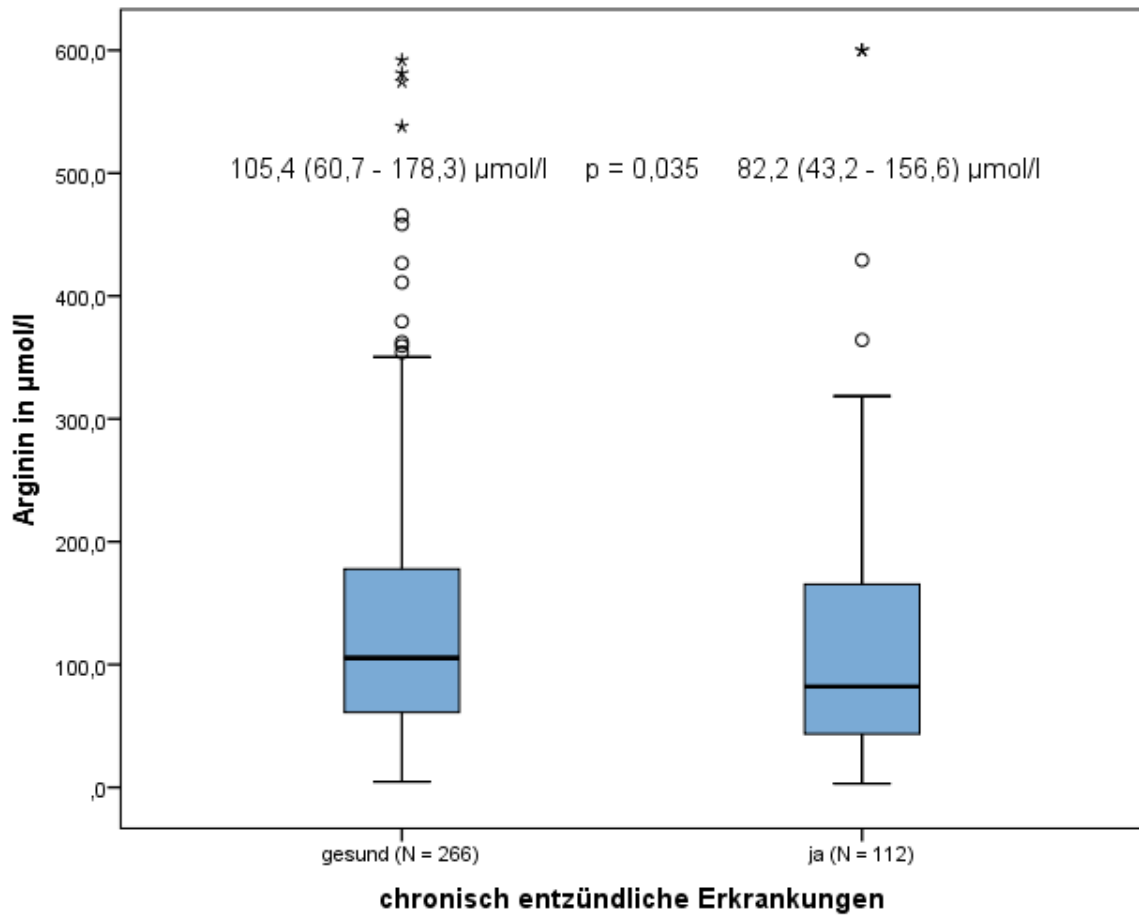
Eine Korrelation mit der L-Arginin-Vollblutkonzentration ließ sich zusammenfassend bei folgenden Variablen feststellen: **Geschlecht, chronisch entzündliche Erkrankungen, Kreatinin** und die Einnahme eines **L-Arginin-Supplements**.

Abb. 4.6 L-Arginin-Konzentration bei Frauen und Männern



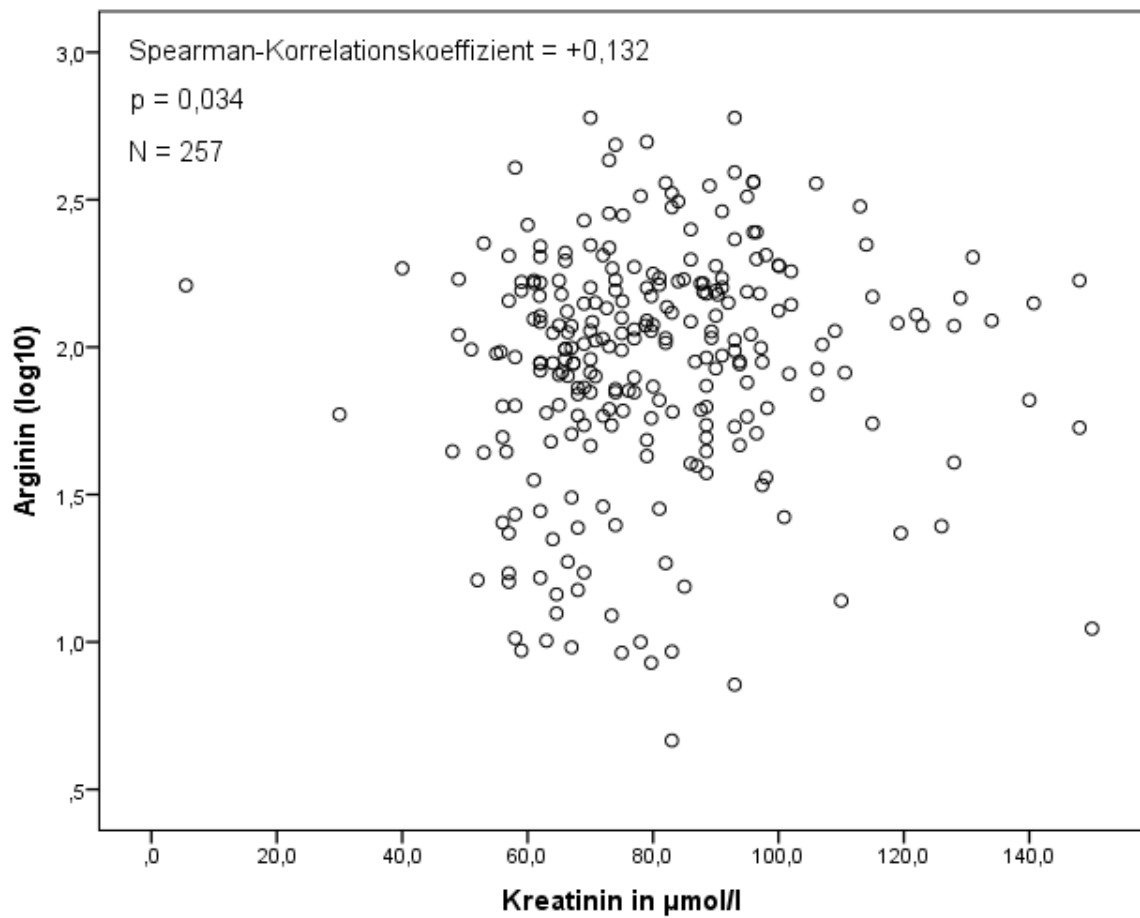
Die L-Arginin-Konzentration im Vollblut ist bei Männern signifikant höher als bei Frauen.

Abb. 4.7 L-Arginin-Konzentration bei Gesunden und Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen



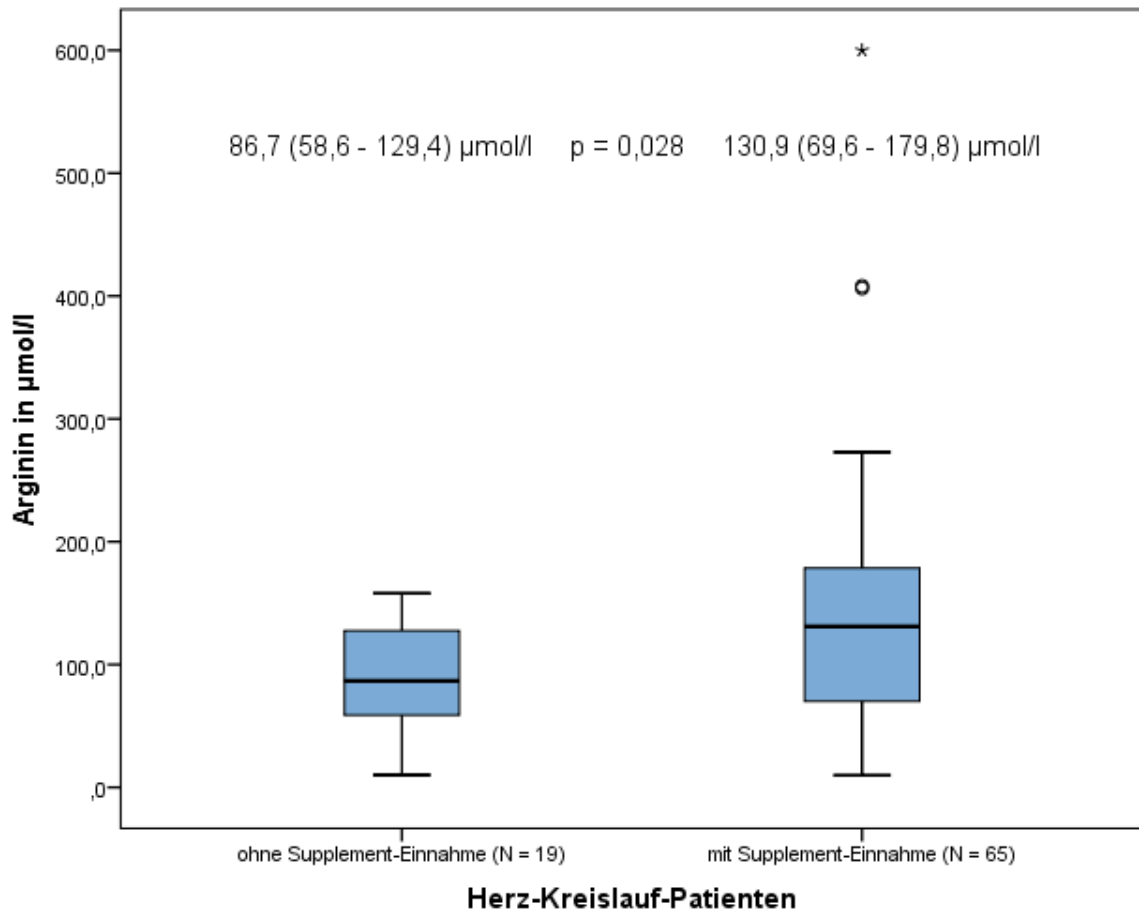
Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen zeigen eine signifikant niedrigere L-Arginin-Konzentration als die gesunde Kontrollgruppe.

Abb. 4.8 logarithmierte L-Arginin-Konzentration mit steigender Kreatinin-Konzentration



Zwischen der logarithmierten L-Arginin- und der Kreatinin-Konzentration besteht eine schwache positive Korrelation.

Abb. 4.9 L-Arginin-Konzentration bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne Supplement-Einnahme



Die Supplementation mit L-Arginin führt bei Herz-Kreislauf-Patienten zu signifikant höheren Vollblutkonzentrationen verglichen mit Patienten, die kein Supplement einnehmen.

Auch hier wurden mittels Kreuztabellen und Chi^2 -Test etwaige Verzerrungen überprüft. Lag eine Ungleichverteilung vor, wurde angegeben in welcher Gruppe sich die Variablenausprägung mit höheren L-Arginin-Werten befand.

4.1.5 Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Geschlecht

Von den Männern wurden häufiger erhöhte Kreatinin-Werte angegeben als von den Frauen ($p=0,023$).

Kreatinin

Andersherum waren auch unter den Patienten mit erhöhtem Kreatinin $>105\mu\text{mol/l}$ mehr Männer als unter den Patienten mit normalen Kreatinin-Werten ($p=0,023$).

Chronisch entzündliche Erkrankungen, Supplement

Bei der Frequenzanalyse dieser Variablen konnten keine Verzerrungen durch andere signifikante Variablen festgestellt werden.

4.1.6 Lageparameter L-Arginin-ADMA-Verhältnis

Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf das Verhältnis von L-Arginin zu ADMA.

Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen wiesen ein niedrigeres Verhältnis von 98,6 (54,16-174,63) auf als die gesunde Gruppe mit einem Verhältnis von 123,7 (72-204,8) ($p=0,029$) (Abb. 4.10).

Das L-Arginin-ADMA-Verhältnis bei allen Patienten mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung lag zwar jeweils unter dem der gesunden Patienten, die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant.

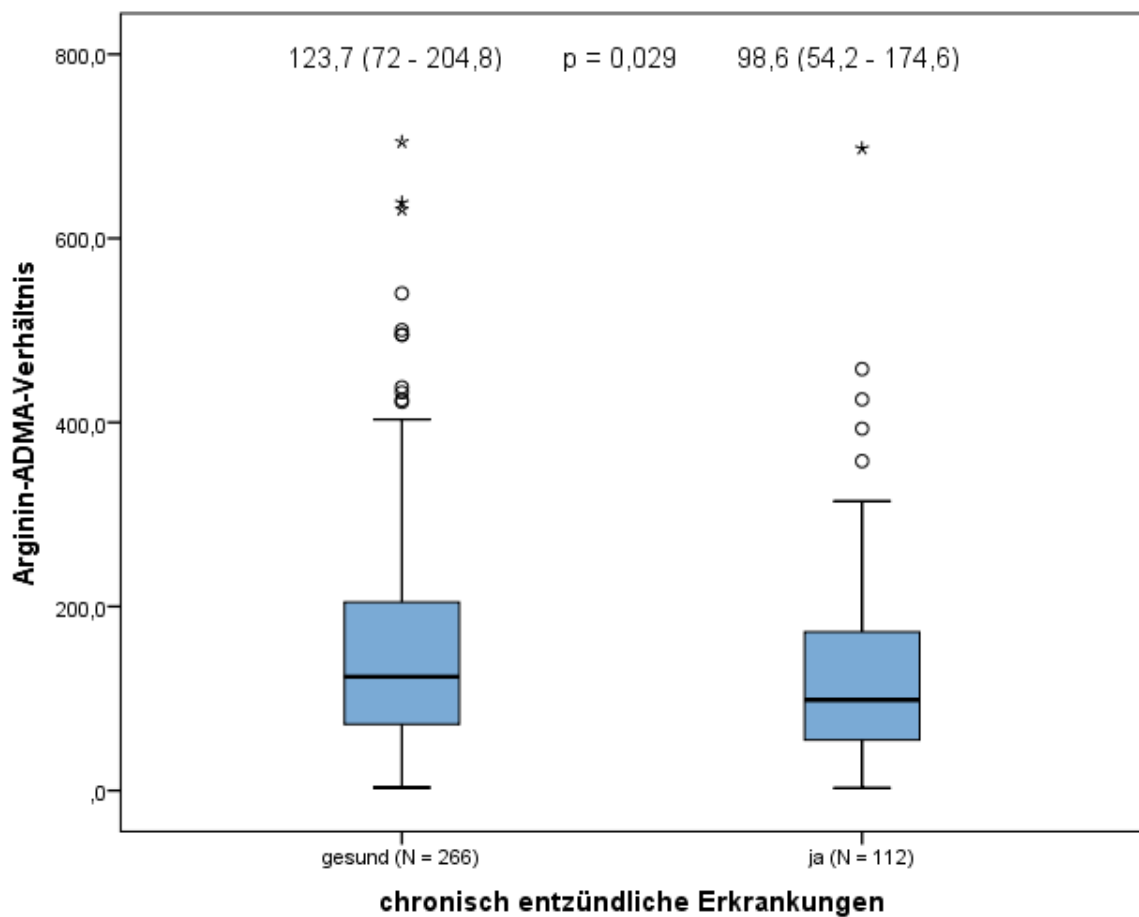
Auch für Patienten, die Antikoagulantien benötigten, errechnete sich das niedrigere Verhältnis von 95,1 (44-144,1) gegenüber 124,6 (71,8-180,4) bei den Herz-Kreislauf-Patienten, die keine Antikoagulantien einnahmen ($p=0,016$) (Abb. 4.11).

Erwartungsgemäß zeigten Patienten, die regelmäßig ein L-Arginin-Präparat einnahmen, ein höheres Verhältnis von 137,9 (84-201,9) im Vergleich zu Herz-

Kreislauf-Pateinten ohne Supplementation und einem Verhältnis von 88,4 (68,8-143,2) ($p=0,049$) (Abb. 4.12).

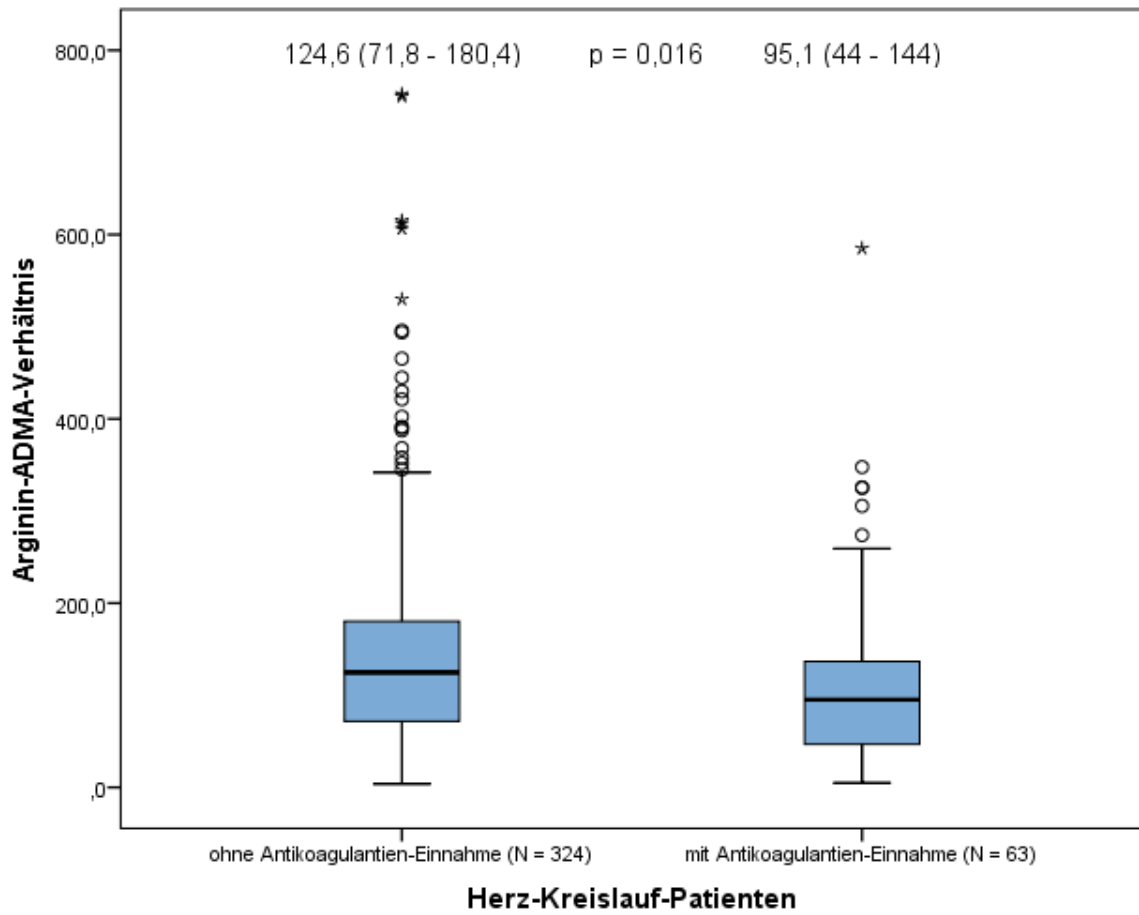
Chronische entzündliche Erkrankungen, die Einnahme von **Antikoagulantien** und **L-Arginin-Supplementen** zeigten signifikante Korrelationen mit dem errechneten L-Arginin-ADMA-Verhältnis.

Abb. 4.10 L-Arginin-ADMA-Verhältnis bei Gesunden und Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen



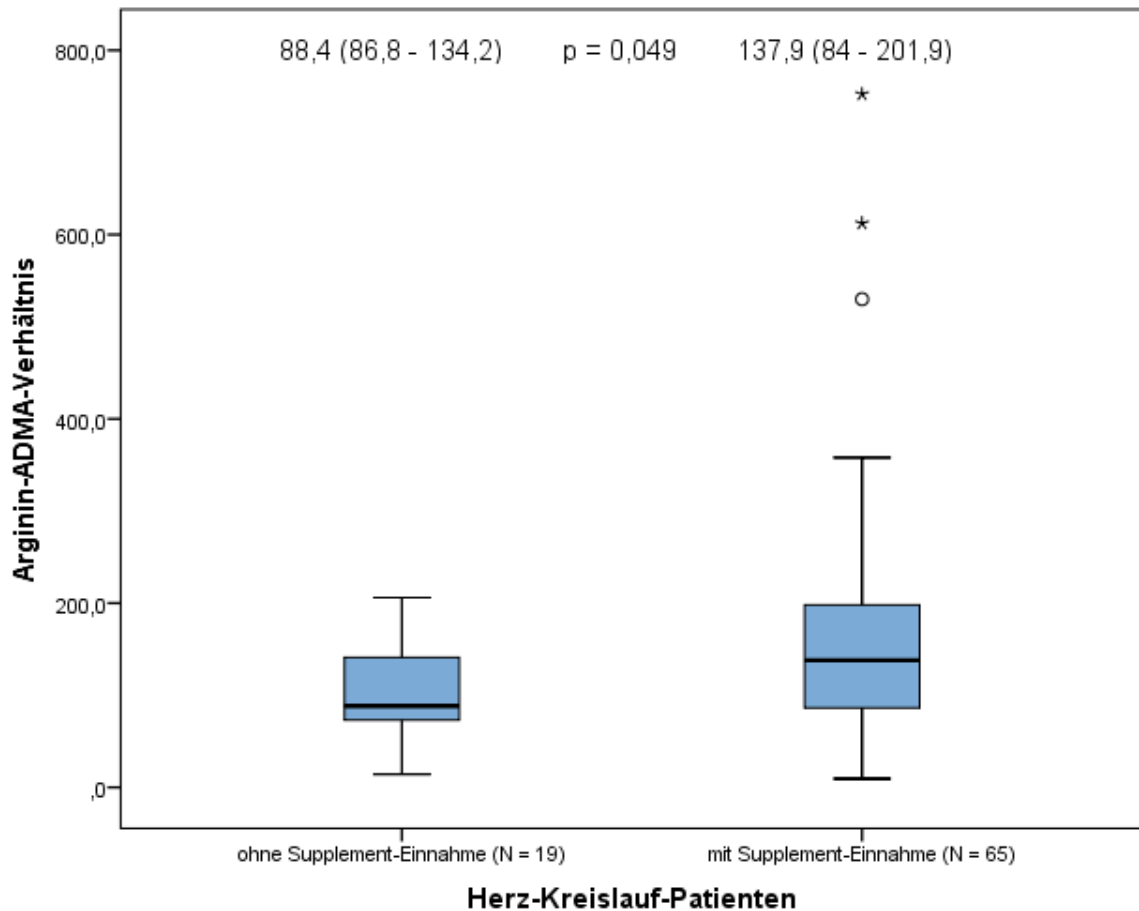
Das Verhältnis von L-Arginin zu ADMA ist bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen signifikant ungünstiger als bei der gesunden Kontrollgruppe.

Abb. 4.11 L-Arginin-ADMA-Verhältnis bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne Antikoagulantien-Einnahme



Herz-Kreislauf-Patienten, die ein Antikoagulantium einnehmen, haben ein ungünstigeres Verhältnis von L-Arginin zu ADMA als Patienten, die nicht darauf angewiesen sind.

Abb. 4.12 L-Arginin-ADMA-Verhältnis bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne Supplement-Einnahme



Bei Herz-Kreislauf-Patienten verbessert die Einnahme eines L-Arginin-Supplements das Verhältnis von L-Arginin zu ADMA.

4.1.7 Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Bei der Frequenzanalyse der Variablen zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung aller anderen signifikanten Variablen auf die jeweiligen beiden Gruppen.

Das Geschlecht hatte in Analyse der Patientendaten hinsichtlich der ADMA- und L-Arginin-Vollblutkonzentration einen starken Einfluss, sodass es Sinn machte Frauen und Männer jeweils einer Subgruppenanalyse zu unterziehen.

4.2 Subgruppenanalyse getrennt nach Geschlecht

4.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Verhältnis von Männern zu Frauen war recht ausgeglichen (Männer N=745/48,8%; Frauen N=781/51,2%) und auch der Altersdurchschnitt lag, mit 59,5 Jahren bei den Männern und 58,5 Jahren bei den Frauen, nah beieinander.

103 (19,2%) Männer konnten als gesund eingestuft werden, während 254 (36,5%) eine Herz-Kreislauf-Erkrankung angaben. Bei den Frauen standen 161 (30,4%) Gesunde 177 (24,4%) Herz-Kreislauf-Patientinnen gegenüber. Es litten 136 Männer (19,7%) an einer Hypertonie, 113 (15,9%) befanden sich im Z.n. Herzinfarkt oder Schlaganfall und 8 (1,2%) gaben eine Herzinsuffizienz an. Bei den Frauen waren es 133 (18,2%) Patientinnen mit einer Hypertonie, 35 (4,7%), die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten und 4 Patientinnen (0,5%) mit Herzinsuffizienz. 78 Männer (11%) gaben einen Diabetes mellitus an, bei den Frauen waren es 44 Patientinnen (5,9%). Eine Schilddrüsenüberfunktion kam bei den männlichen Patienten nicht vor, bei den weiblichen Patienten lediglich ein Mal (0,1%). Eine Unterfunktion der Schilddrüse wurde hingegen von 14 Patienten (2%) und 74 Patientinnen (10,2%) angegeben. Die Variablen Herzinsuffizienz und Hyperthyreose eigneten sich bei beiden Geschlechtern wegen der sehr geringen Zahl nicht für spezifische statistische Analysen.

46 Männer (6,7%) und 65 Frauen (8,9%) litten an einer chronisch entzündlichen Erkrankung. Der Risikofaktor Rauchen war bei den Männern 86 Mal vertreten (12,1%), bei den Frauen 110 Mal (14,6%). 166 Patienten (23,7%) und 201 Patientinnen (26,8%) gaben an, dass ein naher Verwandter einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten habe (Tab. 4.4).

Männer und Frauen zeigten einen ähnlichen Blutdruck mit $132 \pm 17 / 80 \pm 10$ mmHg bzw. $129 \pm 19 / 78 \pm 11$ mmHg. Die angegebenen Blutfettwerte der Männer (Gesamtcholesterin $5,1 \pm 1,25$ mmol/l, LDL $3,14 \pm 1,18$ mmol/l, HDL $1,4$ (1,2-1,7) mmol/l, Triacylglyceride 1 (0,7-1,5) mmol/l) lagen unter denen der Frauen (Gesamtcholesterin $5,78 \pm 1,16$ mmol/l, LDL $3,48 \pm 0,96$ mmol/l, HDL $1,7$ (1,4-2,2) mmol/l, Triacylglyceride $1,1$ (0,7-1,68) mmol/l). Die durchschnittliche Kreatinin-

Konzentration im Blut betrug bei den männlichen Patienten 86,35 (73,85-96) $\mu\text{mol/l}$ und bei den Patientinnen 69 (61,8-79,7) $\mu\text{mol/l}$. Es wurde eine ADMA-Vollblutkonzentration von $0,96 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/l}$ bei den Männern und $0,86 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/l}$ bei den Frauen gemessen. Auch die L-Arginin-Vollblutkonzentration unterschied sich mit 118,35 (66,4-178,88) $\mu\text{mol/l}$ bei den Männern und 96,4 (54,7-159,3) $\mu\text{mol/l}$ bei den Frauen. Daraus ergab sich ein Verhältnis von L-Arginin zu ADMA von 130,31(77,14-195,13) für die männlichen Patienten und 119,4 (69,8-190,9) für die Weiblichen (Tab. 4.5, Tab. 4.6).

Betablocker wurden von den Männern 92 Mal (14,4%) eingenommen, AT1-Rezeptorantagonisten 73 Mal (11,5%), ACE-Hemmer 53 Mal (8,3%) und übrige Antihypertensiva 83 Mal (13%). Die Frauen nahmen gleich häufig Betablocker und AT1-Rezeptorantagonisten ein (N=64 / 9,2%; N=65 / 9,3%), gefolgt von ACE-Hemmern (N=34 / 4,9%). Die Einnahme von anderen Blutdruck senkenden Medikamenten gaben 73 Patientinnen (10,5%) an. 125 Männer (19,4%) nahmen Cholesterinsenker ein, bei den Frauen waren es lediglich 50 Patientinnen (7,1%). 42 Männer (6,6%) benötigten Antikoagulantien und 127 (19,8%) Thrombozytenaggregationshemmer. Auch hier fielen die Zahlen mit 21 (3%) und 49 (7%) bei den Frauen geringer aus.

Von den männlichen Patienten nahmen 24 (3,7%) regelmäßig Schilddrüsenhormone ein, hier lagen die Frauen mit einer Zahl von 90 (12,%) darüber. Die Einnahme von L-Arginin-Supplementen war bei beiden Geschlechtern recht ähnlich. 92 Männer (78%) und 104 Frauen (74,8%) nahmen regelmäßig ein Präparat ein. Auch hier ist wieder die hohe Zahl an Patienten, die keine Aussage gemacht haben, zu beachten (Tab. 4.7).

Tab. 4.4 Patientencharakteristika: Demographische Daten, Erkrankungen und Risikofaktoren

	M			F		
	N	%	von	N	%	von
Demographische Daten						
Alter in Jahren	59,5	-	723	58,5	-	763
Erkrankungen, Risikofaktoren						
Gesund	103	19,2	536	161	30,4	529
Herz-Kreislauf-Erkrankung	254	36,5	695	177	24,4	725
Herzinfarkt / Schlaganfall	113	15,9	711	35	4,7	752
Hypertonie	136	19,7	689	133	18,2	703
Herzinsuffizienz	8	1,2	689	4	0,5	729
Diabetes	78	11	710	44	5,9	752
Hyperthyreose	0	0	689	1	0,1	729
Hypothyreose	14	2	689	74	10,2	729
chr. entzündliche Erkrankung	46	6,7	689	65	8,9	730
Raucher	86	12,1	712	110	14,6	755
Familienanamnese Infarkt	166	23,7	700	201	26,8	749

Tab. 4.5 Patientencharakteristika Männer: klinische Parameter und Laborwerte

Männer			
	Normalwert	Wert	von
kl. Parameter & Laborwerte			
systolischer Blutdruck in mmHg	bis 140	132 ± 17	441
diastolischer Blutdruck in mmHg	bis 90	80 ± 10	440
Cholesterin in mmol/l	bis 5	5,1 ± 1,25	198
LDL in mmol/l	bis 2,6 - 4,1	3,14 ± 1,18	166
HDL in mmol/l	ab 1	1,4 (1,2 - 1,7)	169
TAG in mmol/l	bis 1,7	1 (0,7 - 1,5)	127
Kreatinin in µmol/l	bis 105	86,35 (73,85 - 96)	138
ADMA in µmol/l	bis 0,69	0,96 ± 0,28	745
L-Arginin in µmol/l	ab 41	118,4 (66,4 - 178,9)	744
L-Arginin/ADMA	ab 74,3	130,3 (77,1 - 195,1)	744

Tab. 4.6 Patientencharakteristika Frauen: klinische Parameter und Laborwerte

Frauen			
	Normalwert	Wert	von
kl. Parameter & Laborwerte			
systolischer Blutdruck in mmHg	bis 140	129 ± 19	413
diastolischer Blutdruck in mmHg	bis 90	78 ± 11	412
Cholesterin in mmol/l	bis 5	5,78 ± 1,16	184
LDL in mmol/l	bis 2,6 - 4,1	3,48 ± 0,96	133
HDL in mmol/l	ab 1	1,7 (1,4 - 2,2)	134
TAG in mmol/l	bis 1,7	1,1 (0,7 - 1,68)	104
Kreatinin in µmol/l	bis 105	69 (61,8 - 79,7)	118
ADMA in µmol/l	bis 0,69	0,86 ± 0,2	781
L-Arginin in µmol/l	ab 41	96,4 (54,7 - 159,3)	779
L-Arginin/ADMA	ab 74,3	119,4 (69,8 - 190,9)	779

Tab. 4.7 Patientencharakteristika: Medikamente

Medikamente	Männer			Frauen		
	Anzahl	%	von	Anzahl	%	von
Betablocker	92	14,4	640	64	9,2	698
ACE-Hemmer	53	8,3	637	34	4,9	698
AT1-Antagonisten	73	11,5	637	65	9,3	698
übrige Antihypertensiva	83	13	637	73	10,5	698
Cholesterinsenker	125	19,4	645	50	7,1	700
Antikoagulantien	42	6,6	637	21	3	698
TAH	127	19,8	641	49	7	700
Thyroxin	24	3,7	656	90	12,8	704
L-Arginin-Supplement	92	78	118	104	74,8	139

4.2.2 Männer: Lageparameter ADMA

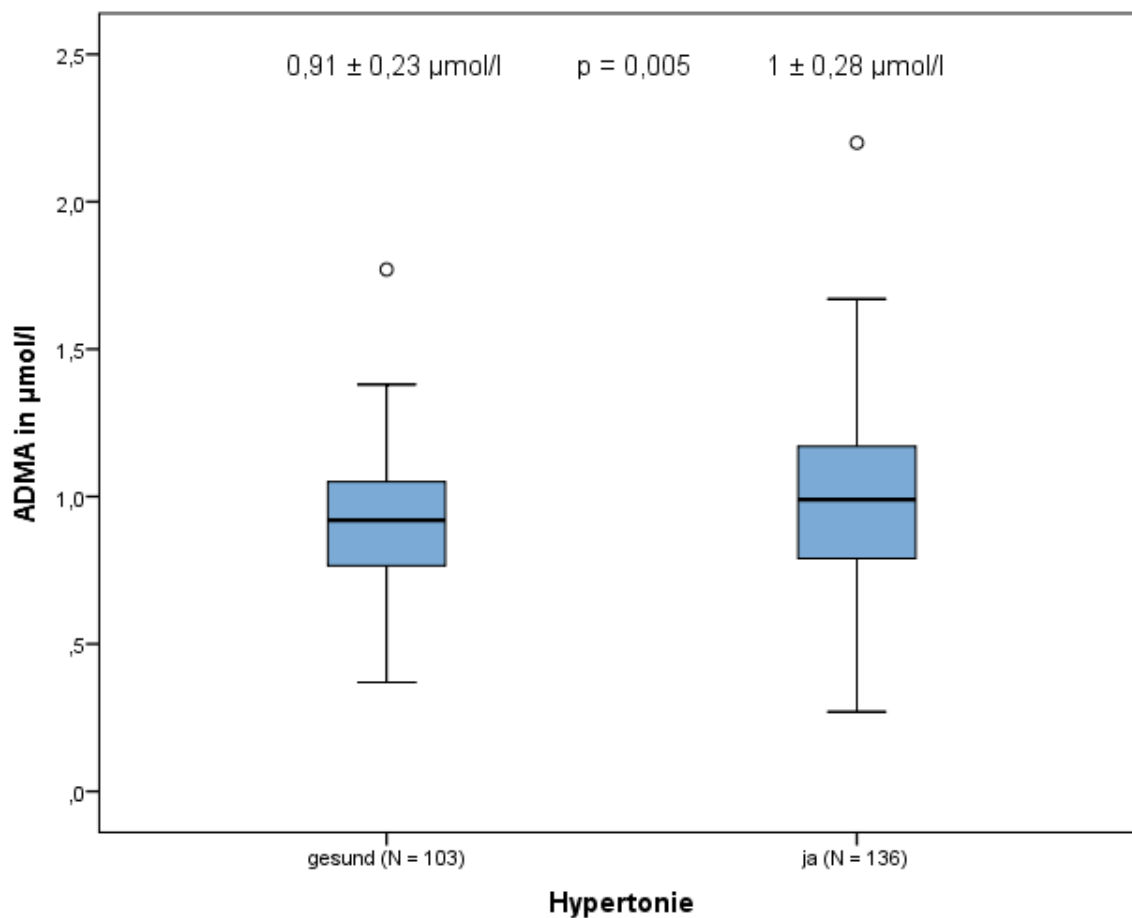
Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die ADMA-Vollblutkonzentration.

Bei den in dieser Analyse als gesund zusammengefassten Personen wurde eine ADMA-Vollblutkonzentration von $0,91 \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$ gemessen. Sowohl die Hypertoniker mit $1 \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,005$), als auch die zusammengefassten Herz-Kreislauf-Patienten mit $0,98 \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,017$) lagen über diesem Wert (Abb. 4.13, Abb. 4.14). Bei den Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall und denjenigen mit Herzinsuffizienz wurden im Vergleich zu den gesunden Personen höhere ADMA-Konzentrationen gemessen, der p-Wert lag allerdings über 0,05. Auch in der Subgruppenanalyse der Männer bestand kein Zusammenhang zwischen ADMA und systolischem Blutdruck.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich abermals zwischen der ADMA-Vollblutkonzentration der Patienten, die Antikoagulantien einnahmen ($1,07 \pm 0,38 \mu\text{mol/l}$), und den übrigen Herz-Kreislauf-Erkrankten ohne Einnahme dieses Medikaments ($0,97 \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$) ($p=0,036$) (Abb. 4.15).

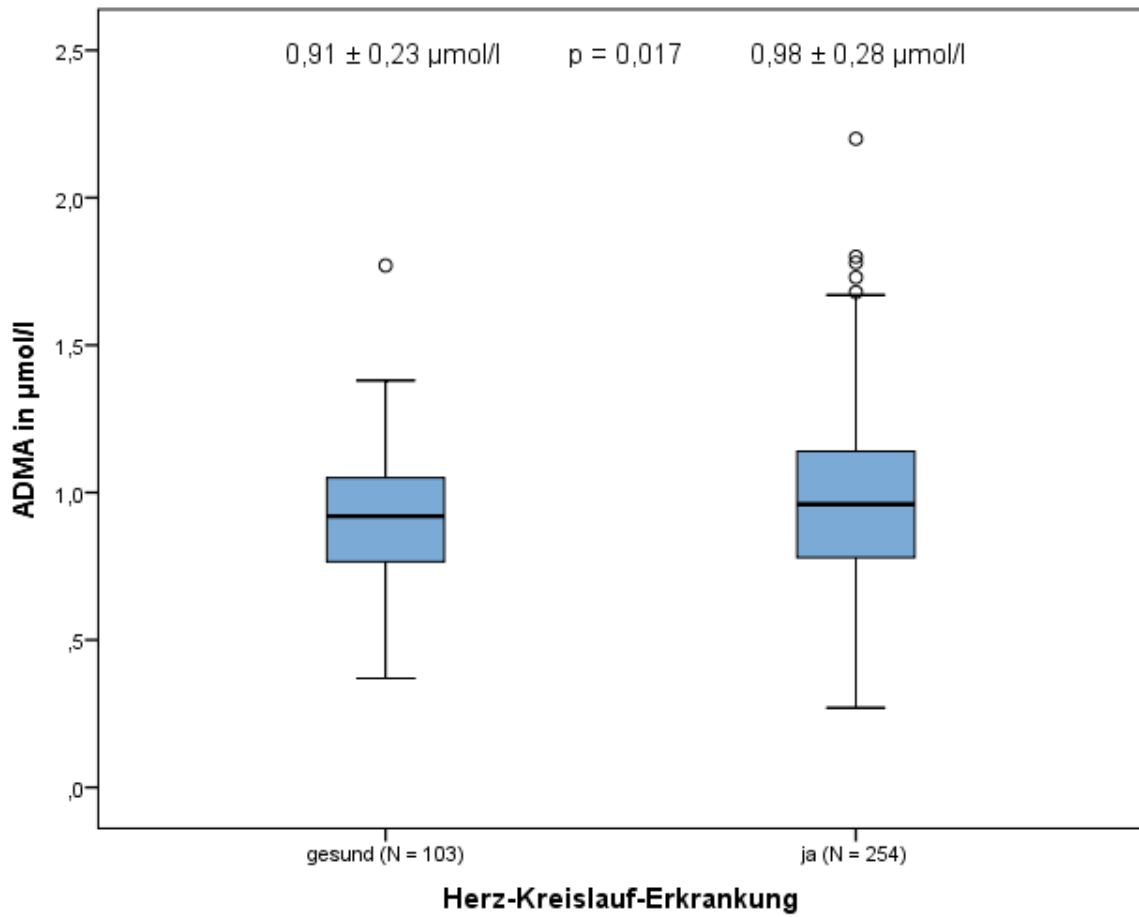
Zusammengefasst zeigten folgende Variablen eine statistisch signifikante Verbindung mit der ADMA-Vollblutkonzentration bei Männern: **Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie** und die Einnahme von **Antikoagulantien**.

Abb. 4.13 Männer: ADMA-Konzentration bei Gesunden und Patienten mit Hypertonie



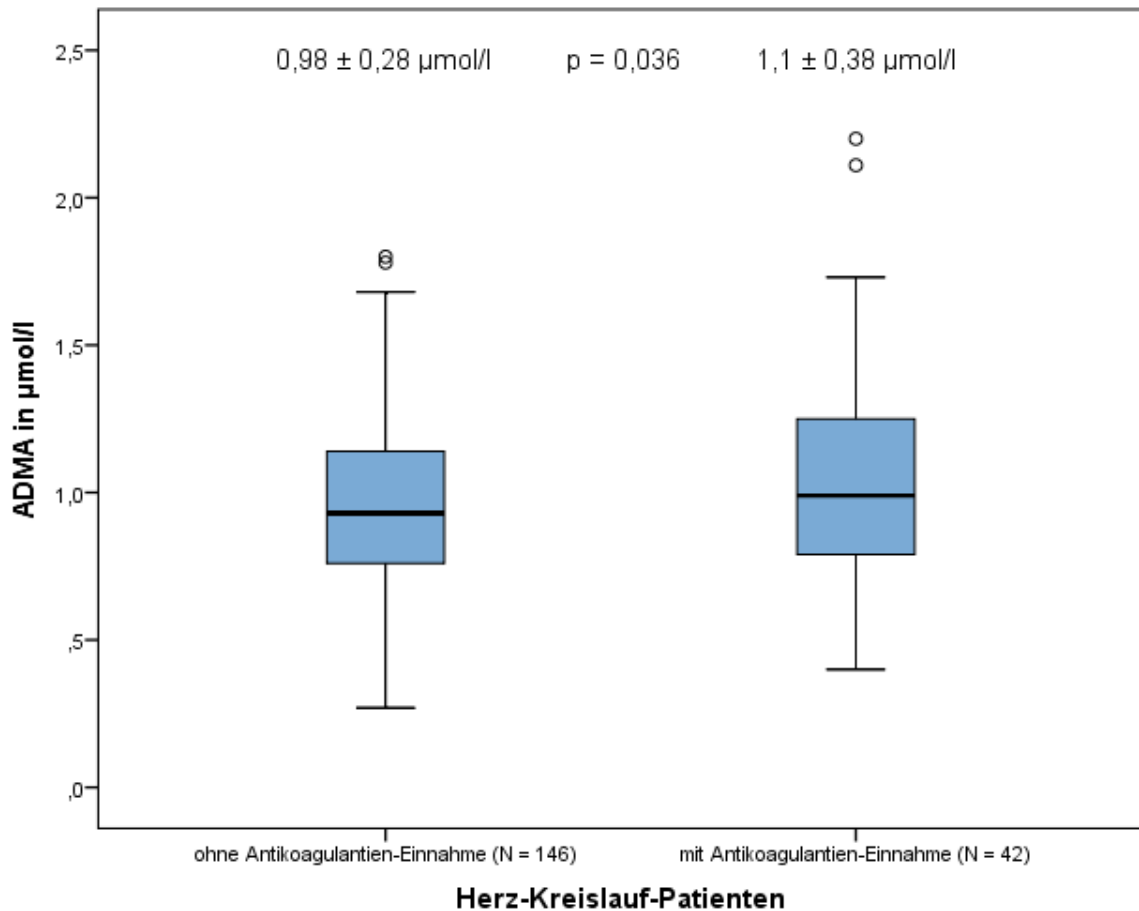
Bei den Männern stellt sich eine signifikant höhere ADMA-Vollblutkonzentration dar, wenn eine Hypertonie bekannt ist, als wenn die Erkrankung nicht vorliegt.

Abb. 4.14 Männer: ADMA-Konzentration bei Gesunden und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen



Die ADMA-Konzentration ist bei Männern mit einer kardiovaskulären Erkrankung höher als bei der gesunden Vergleichsgruppe.

Abb. 4.15 Männer: ADMA-Konzentration bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne Antikoagulantien-Einnahme



Männliche Herz-Kreislauf-Patienten, die ein Antikoagulantium einnehmen, zeigen eine signifikant höhere ADMA-Konzentration, als diejenigen, die nicht darauf angewiesen sind.

4.2.3 Männer: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Herz-Kreislauf-Erkrankung

Definitionsgemäß war unter den gesunden Personen kein Hypertoniker. Demgegenüber standen 55,5% Hypertoniker unter den Herz-Kreislauf-Erkrankten ($p < 0,001$). Ebenso wurde von den Herz-Kreislauf-Patienten häufiger ein Antikoagulans eingenommen ($p = 0,001$).

Hypertonie

Der gleiche Sachverhalt präsentierte sich wenn Zeilen und Spalten vertauscht werden: Unter den Hypertonikern waren mit definitionsgemäßen 100% mehr Herz-Kreislauf-Patienten ($p < 0,001$).

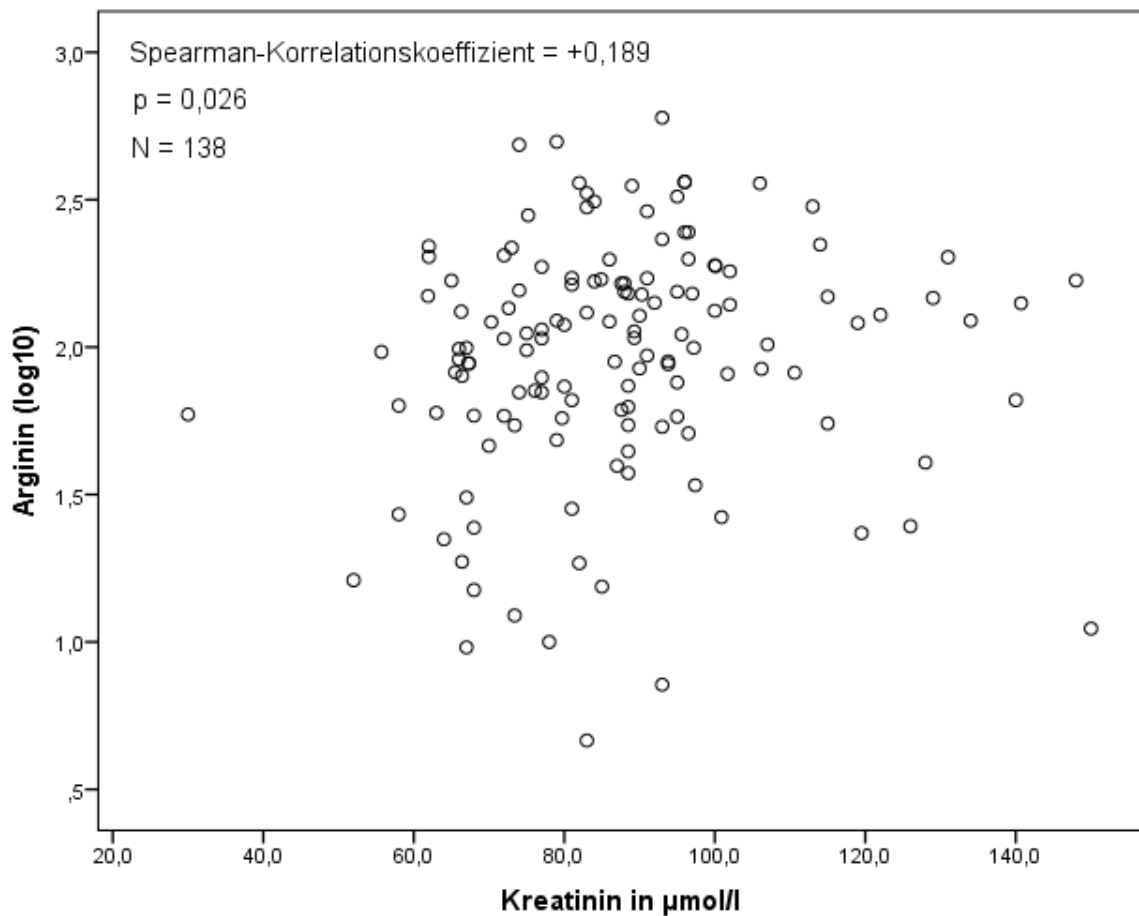
Antikoagulantien

Von den Patienten, die ein Antikoagulans einnahmen, litten mehr an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung als bei den Patienten, die das Medikament nicht benötigten ($p = 0,001$).

4.2.4 Männer: Lageparameter L-Arginin

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen L-Arginin-Vollblutkonzentration und **Kreatinin** ($p = 0,026$) mit dem Korrelationskoeffizienten 0,189 (Abb. 4.16).

Abb. 4.16 Männer: logarithmierte L-Arginin-Konzentration mit steigender Kreatinin-Konzentration



Bei den männlichen Personen besteht eine schwache positive Korrelation zwischen der logarithmierten L-Arginin- und der Kreatinin-Konzentration.

4.2.5 Männer: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Eine Frequenzanalyse erübrigt sich, weil sich in der univariaten Analyse nur eine Variable als signifikant herausstellte.

4.2.6 Frauen: Lageparameter ADMA

Zwischen dem Alter und der ADMA-Vollblutkonzentration konnte eine positive Korrelation festgestellt werden ($p=0,029$). Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,079 (Abb. 4.17).

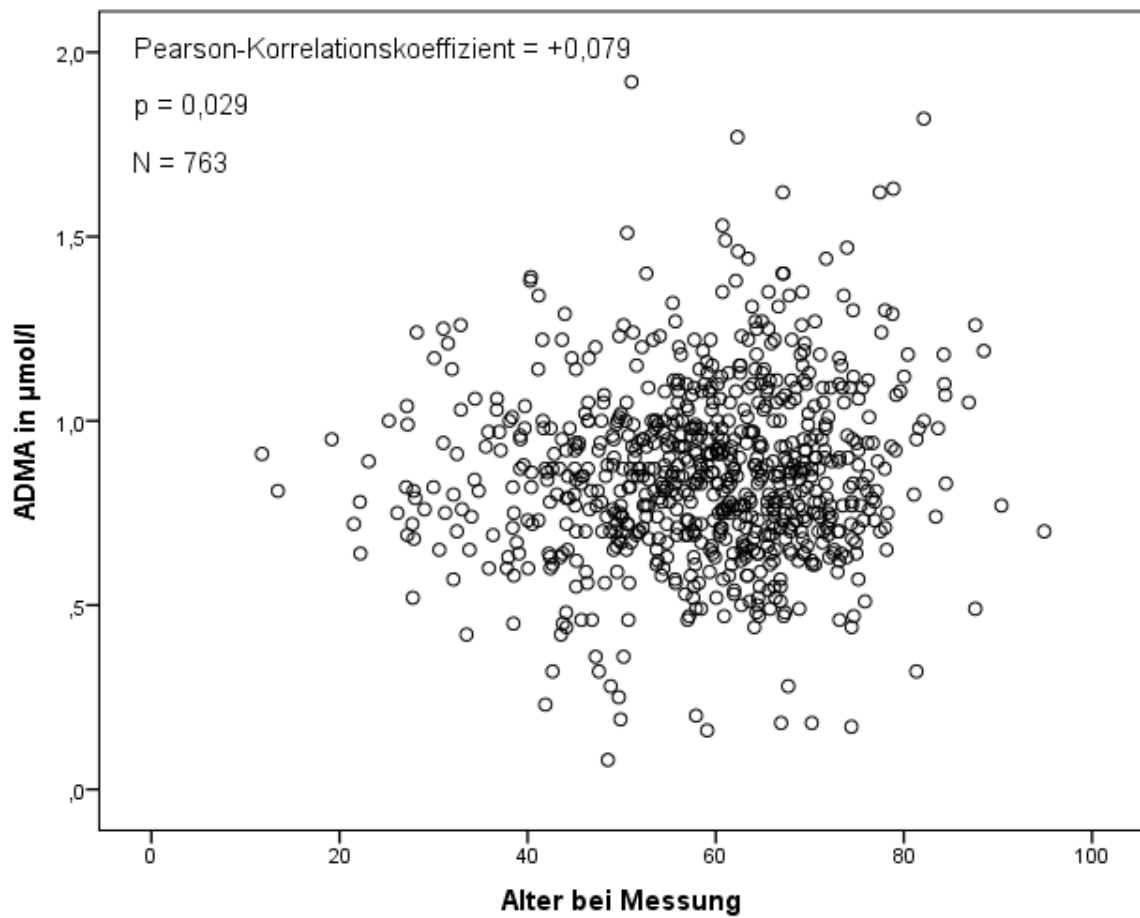
Bei den für die Analyse als gesund definierten Frauen wurde ein ADMA-Wert von $0,88 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$ gemessen, der über dem Durchschnittswert aller Frauen von $0,86 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$ lag. Die Hypertonikerinnen hingegen zeigten einen Wert von $0,82 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$, der signifikant unter dem gesunder Frauen lag ($p=0,027$) (Abb. 4.18).

Zwischen der ADMA-Vollblutkonzentration und dem Gesamtcholesterin stellte sich eine positive Korrelation mit dem Koeffizienten 0,176 dar ($p=0,017$) (Abb. 4.19).

Ein Trend ($p=0,055$) ließ sich beim Einfluss der ACE-Hemmer auf die ADMA-Vollblutkonzentration erkennen. Im Vergleich zu den übrigen Herz-Kreislauf-Erkrankten ($0,86 \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$) wurde bei den Herz-Kreislauf-Patientinnen, die ACE-Hemmer einnahmen, ein niedrigerer Wert gemessen ($0,77 \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$) (Abb. 4.20).

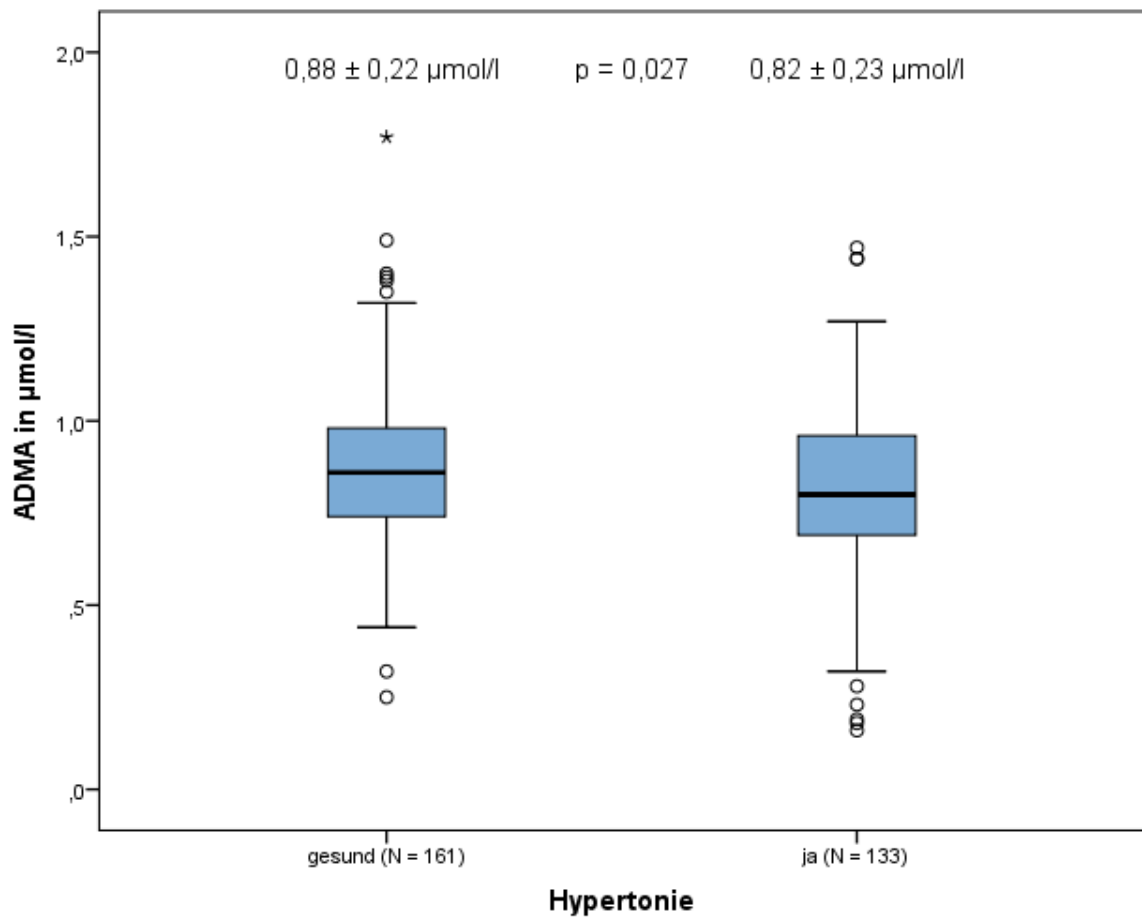
Die Variablen **Alter**, **Hypertonie** und **Cholesterin** konnten bei den Frauen in Zusammenhang mit einer Veränderung der ADMA-Vollblutkonzentration gebracht werden.

Abb. 4.17 Frauen: ADMA-Konzentration mit steigendem Alter



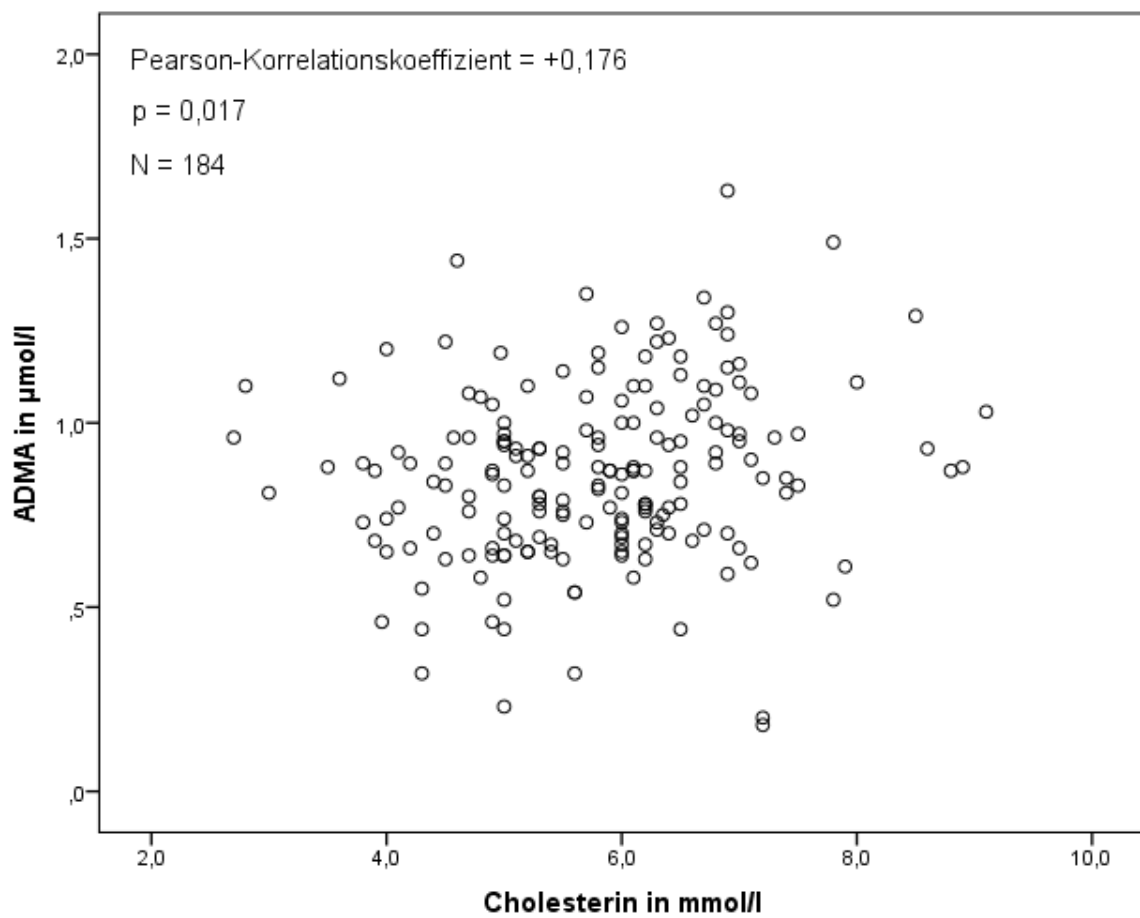
Bei den weiblichen Personen besteht eine schwache positive Korrelation zwischen der ADMA-Konzentration und dem Lebensalter.

Abb. 4.18 Frauen: ADMA-Konzentration bei Gesunden und Patienten mit Hypertonie



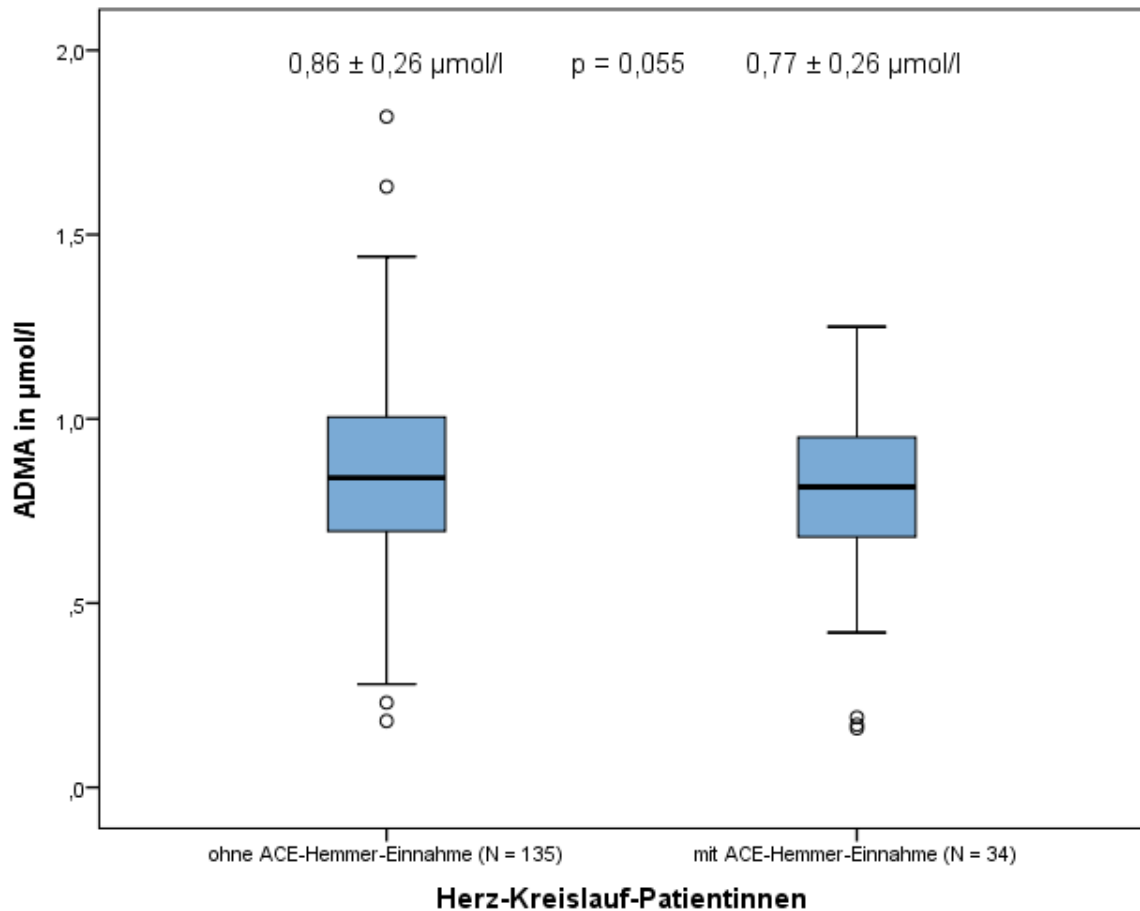
Frauen mit Hypertonie haben eine signifikant niedrigere ADAM-Konzentration als Frauen in der gesunden Kontrollgruppe.

Abb. 4.19 Frauen: ADMA-Konzentration mit steigender Cholesterin-Konzentration



Zwischen der ADMA-Vollblutkonzentration und der Cholesterinkonzentration besteht bei den weiblichen Personen eine schwache positive Korrelation.

Abb. 4.20 Frauen: ADMA-Konzentration bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne ACE-Hemmer-Einnahme



Bei den Frauen zeigt sich der Trend, dass Herz-Kreislauf-Patientinnen, die ACE-Hemmer einnehmen, eine geringere ADMA-Konzentration haben als Patientinnen, die das Medikament nicht einnehmen.

4.2.7 Frauen: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Alter

In der U50-Gruppe waren mehr gesunde Nicht-Hypertonikerinnen als in der Ü50-Gruppe ($p < 0,001$). In der Ü50-Gruppe befanden sich außerdem mehr Patientinnen mit erhöhtem Cholesterinwert ($p = 0,012$).

Hypertonie

Im Umkehrschluss waren auch unter den Hypertonikerinnen mehr Frauen jenseits der 50 als unter den gesunden Patientinnen ($p < 0,001$).

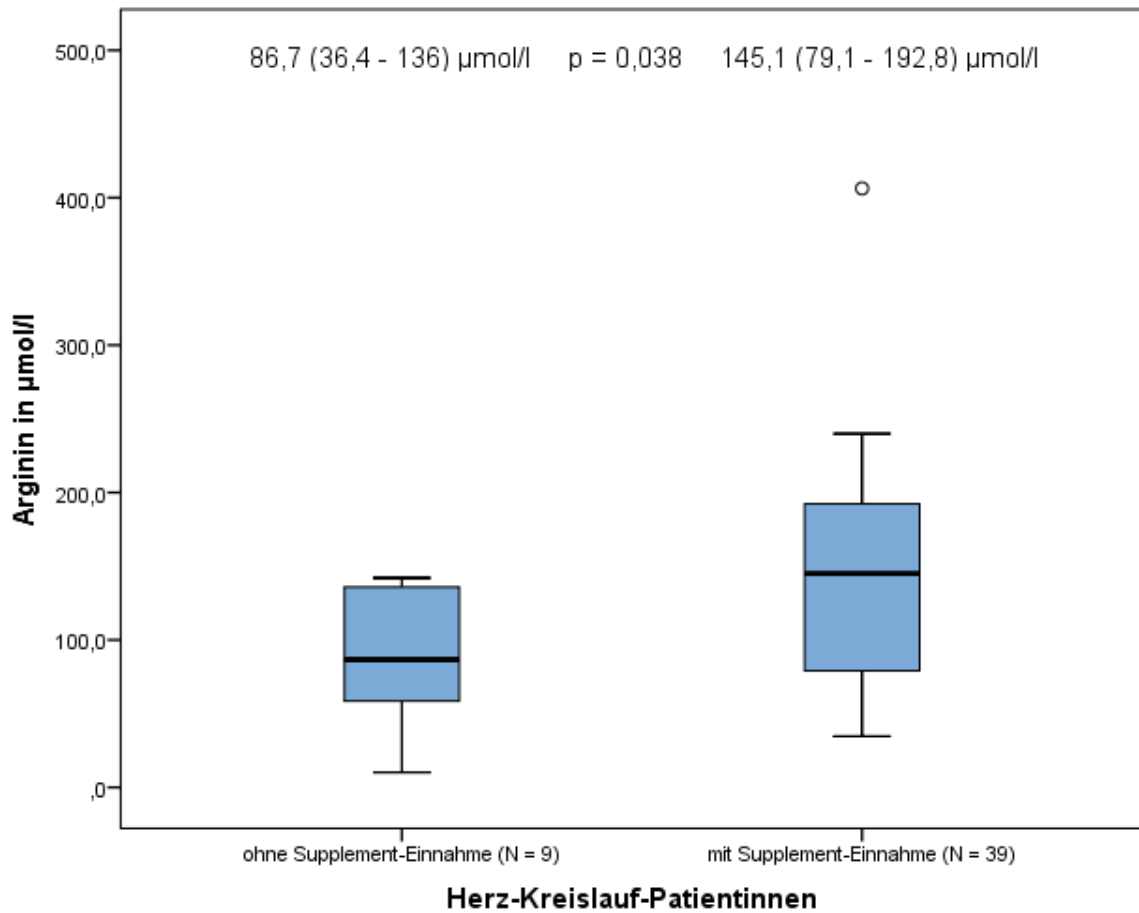
Cholesterin

In der Gruppe mit erhöhten Cholesterinwerten fanden sich mehr Frauen jenseits des 50. Lebensjahrs als in der Gruppe mit normalen Cholesterinwerten ($p = 0,012$).

4.2.8 Frauen: Lageparameter L-Arginin

Bei den Frauen stellte sich der Unterschied zwischen Herz-Kreislauf-Patientinnen mit **L-Arginin-Supplementation** (145,1 (79,1-192,8) $\mu\text{mol/l}$) und ohne Supplementation (86,7 (36,5-136) $\mu\text{mol/l}$) als signifikant dar ($p = 0,038$) (Abb. 4.21).

Abb. 4.21 Frauen: L-Arginin-Konzentration bei Herz-Kreislauf-Patienten mit und ohne Supplement-Einnahme



Die Supplementation mit L-Arginin erhöht bei den weiblichen Herz-Kreislauf-Patientinnen dessen Konzentration im Vollblut.

4.2.9 Frauen: Frequenzanalyse der signifikanten Variablen

Auch hier entfiel die Frequenzanalyse, da sich in der univariaten Analyse lediglich eine Variable als signifikant herausstellte.

4.3 Nicht signifikante Ergebnisse

Bei der Vielzahl an untersuchten Zusammenhängen gab es einige Variablen, bei denen keine Korrelation mit einer der drei abhängigen Variablen ADMA, L-Arginin und L-Arginin-ADMA-Verhältnis festgestellt werden konnte. Dies sind Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, rauchen, eine positive Familienanamnese hinsichtlich Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie die Medikamente Betablocker, übrige Antihypertensiva, Thrombozytenaggregationshemmer und Schilddrüsenhormone.

5. Diskussion

5.1 Patientencharakteristika

Das Kollektiv zeigte nahezu eine 1:1-Verteilung von Männern und Frauen, was den Geschlechtervergleich in absoluten Zahlen vereinfacht. Der Altersdurchschnitt von 59 Jahren repräsentiert das steigende Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Alter.

Die Vergleichsgruppe der gesunden Personen wurde aus den vorliegenden Daten gebildet. Dabei ist es möglich, dass eine als gesund kategorisierte Person an einer nicht aufgeführten Krankheit leidet, die keine Herz-Kreislauf-Erkrankung ist, und trotzdem Einfluss auf die ADMA-Konzentration hat. Es ist zu bedenken, dass zwar jeder den ADMA-Test durchführen lassen kann, es aber in den meisten Fällen eine assoziierte Vorerkrankung oder Fälle von Herzinfarkt und Schlaganfall in der Familie gegeben hat, die zu dem Test veranlasst haben. Auch eine falsche Angabe bezüglich vorhandener Krankheiten oder Unwissenheit führen zu gewissen Verzerrungen für die Variable „gesund“.

Die klinischen Parameter und Laborwerte präsentierten sich weitgehend unauffällig. Der systolische Blutdruck lag im hoch-normalen Bereich während der diastolische Blutdruck im optimalen Bereich lag. Hinsichtlich des Gesamtcholesterins lag der Durchschnitt mit $5,4 \pm 1,26$ mmol/l über der empfohlenen Obergrenze von 5 mmol/l. Besonders die Frauen gaben hier sehr hohe Werte mit durchschnittlich $5,78 \pm 1,16$ mmol/l an. Zielwerte für LDL-Cholesterin hängen stark vom Herzkreislauf-Gesamtrisiko eines Patienten ab und variieren nach Anzahl der Risikofaktoren. Eine Bewertung der im Kollektiv erhobenen Werte wäre deshalb ungenau. Das HDL-Cholesterin sollte nicht unter 1 mmol/l fallen und liegt mit 1,5 (1,3-1,8) mmol/l deutlich darüber. Auch die Triglycerid-Werte hatten mit 1,01 (0,7-1,6) mmol/l einen großen Abstand zur empfohlenen Obergrenze von 1,7 mmol/l. Ebenso lagen die Kreatinin-Werte mit 77 (66,16-91) $\mu\text{mol/l}$ unter der empfohlenen Obergrenze von 105 $\mu\text{mol/l}$, wobei 86,35 (73,85-96) $\mu\text{mol/l}$ bei den Männern und 69 (61,8-79,9) $\mu\text{mol/l}$ bei den Frauen einen Geschlechterunterschied erkennen lässt.

Vergleicht man die im Gesamtkollektiv gemessene ADMA-Konzentration von $0,9 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/l}$ mit dem ADMA-Referenzbereich von 0,41-0,96 $\mu\text{mol/l}$, der für gesunde

Personen mit LC-MS/MS gemessen wurde, liegen sie an der oberen Grenze (Atzler et al. 2014). Die Daten von Atzler sind allerdings nur ein Beispiel und definieren keinesfalls einen allgemein gültigen Normalbereich, weshalb diese in einem gesunden Kollektiv gemessenen Daten nicht als absolut betrachtet werden dürfen. Trotzdem lässt sich sagen, dass der Anteil kardiovaskulär oder anderweitig erkrankter Patienten den gesunder Probanden überstieg und der Mittelwert so deutlich angehoben wurde. Bei 168 Patienten mit perkutaner Intervention bei akutem Herzinfarkt wurden beispielsweise ADMA-Werte von 1,22 (0,78-1,60) $\mu\text{mol/l}$ gemessen (Sen et al. 2011). Außerdem weist Blackwell in einem Review-Artikel darauf hin, dass die durch den ADMA-ELISA, der auch Grundlage der Daten dieser Arbeit ist, produzierten Ergebnisse höher ausfallen und ungenauer sind als bei der Messung mit HPLC und LC-MS. Es ist folglich auch in der Methodik eine Ursache für die durchschnittlich hohen Werte im Kollektiv dieser Arbeit zu finden. Dies ist allerdings kein Argument gegen einen Einsatz des ELISA im Allgemeinen, denn Blackwell zeigt auch auf, dass HPLC aufgrund der Probenvorbereitung und langen Testdauer nicht als Standardverfahren im klinischen Alltag zu gebrauchen ist und LC-MS wegen der benötigten Laborausstattung und Erfahrung im Umgang mit der Methode nicht so weit verbreitet Anwendung finden kann wie der ADMA-ELISA (Blackwell 2010).

Die mediane L-Arginin-Konzentration von 106,3 (58,9-167) $\mu\text{mol/l}$ war verglichen mit dem Referenzintervall von 41-114 $\mu\text{mol/l}$, das bei gesunden Patienten mittels LC-MS/MS bestimmt wurde, hoch. Hier mag ins Gewicht fallen, dass mindestens 198 Patienten regelmäßig ein L-Arginin-Supplement einnahmen und dadurch Werte von bis zu 600 $\mu\text{mol/l}$ erreichten. Trotz recht hoher ADMA-Vollblutkonzentrationen fiel so das L-Arginin-ADMA-Verhältnis von 125,9 (73,2-193,7) eher mittig in den, abermals nicht standardisierten, Referenzbereich von 74,3-225 (Lunenburg et al. 2011).

Ein Vergleich der Häufigkeit von Erkrankungen und eingenommenen Medikamenten wird ausgelassen, weil bei diesem multinationalen Patientenkollektiv eine sinnvolle Vergleichsstatistik nicht existiert. Je nach Land unterscheiden sich die Prävalenz der Erkrankungen und Verschreibungsrichtlinien für Ärzte zum Teil stark, sodass ein Vergleich mit deutschen, europäischen aber auch weltweiten Zahlen ungenau wäre.

5.2 ADMA

Die vorliegenden Daten haben gezeigt, dass mit zunehmendem Alter auch die ADMA-Vollblutkonzentration steigt. In der nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse stellte sich heraus, dass der Alterseffekt allein durch die Frauen entsteht, bei den Männern zeigte sich keine Korrelation der ADMA-Vollblutkonzentration mit dem Alter. Diese Zusammenhänge fand auch Schulze in einem gesunden Patientenkollektiv (Schulze et al. 2005). Eine mögliche Erklärung wäre der Einfluss des weiblichen Sexualhormons Östrogen, das nach der Menopause um das 50. Lebensjahr abnimmt. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Ersatztherapie mit dem Steroidhormon die ADMA-Konzentration senkt (Holden 2003, Teerlink et al. 2003). Holden konnte außerdem *in vitro* zeigen, dass dieser Effekt auf einer verminderten Freisetzung von ADMA aus dem Endothel und einer erhöhten Aktivität von DDAH durch Östrogene beruht.

In der statistischen Kontrolle dieser Arbeit stellte sich auch heraus, dass unter den Patienten jenseits des 50. Lebensjahres ein Herzinfarkt oder Schlaganfall häufiger vorkommt als unter den Jüngeren. Ebenfalls hatten ältere Frauen deutlich höhere Cholesterinwerte als Jüngere. Beide Variablen standen in Verbindung mit einer erhöhten ADMA-Vollblutkonzentration und können zur Erklärung des Alterseinflusses beitragen. Sie werden im Verlauf intensiver diskutiert.

In diesen Daten wurden höhere ADMA-Werte bei Männern verglichen mit Frauen gemessen, so konnten weitere Ergebnisse von Schulzes eingangs erwähnter Arbeit bestätigt werden. Ursache kann neben dem ADMA-senkenden Effekt der Östrogene sein, dass Männer häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, die schon in einem frühen Stadium an erhöhten ADMA-Werten erkannt werden können. Obwohl sich die Schere langsam schließt kommt es unter mittelalten Männern noch immer häufiger zum Myokardinfarkt als unter Frauen (Towfighi, Zheng, and Ovbiagele 2009). Der gleiche Sachverhalt stellte sich auch in diesem Patientenkollektiv dar.

Bei niereninsuffizienten Patienten fand zuerst Vallance 7,5-fach höhere ADMA-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden (Vallance et al. 1992). Der Sachverhalt konnte danach von mehreren Forschern in

unterschiedlichen Kollektiven bestätigt werden, wie Böger in einer Review darlegt (Böger and Zoccali 2003). Und auch im vorliegenden Kollektiv zeigten sich bei Patienten mit erhöhten Kreatinin-Werten höhere ADMA-Werte. Weil die renale Exkretion bei diesen Patienten nachlässt, reichert sich das Molekül im Blut an.

Eine erhöhte ADMA-Vollblutkonzentration ließ sich im Gesamtkollektiv bei den Patienten mit Herzinfarkt bzw. Schlaganfall feststellen. Dass ADMA ein prädiktiver Marker für die Prognose von Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist, wurde zuvor beschrieben (Sen et al. 2011), ebenso eine erhöhte ADMA-Konzentration bei Apoplex-Patienten (Yoo and Lee 2001). Wie genau es zu erhöhten ADMA-Konzentrationen kommt ist bisher ungeklärt. Von den Autoren werden oxidativer Stress und Entzündungsreaktionen angeführt, die beide in Verbindung mit Infarkten stehen und einen Anstieg von ADMA bewirken.

Bei den Männern konnte außerdem gezeigt werden, dass sowohl die Herz-Kreislauf-Patienten im Allgemeinen als auch die Hypertoniker im Speziellen signifikant höhere ADMA-Werte aufweisen als gesunde Personen. Das untermauert die Ergebnisse von Surdacki, Achan und Perticone, wovon die ersten Beiden ebenfalls ein rein männliches Kollektiv untersuchten (Surdacki et al. 1999; Achan et al. 2003; Perticone et al. 2005). Derweil bleibt unbekannt, welcher Aspekt der Hypertonie ausschlaggebend für den ADMA-Anstieg bei Hypertonikern ist. Möglich wären eine vermehrte Freisetzung in die Blutbahn durch moderate Scherkräfte (Osanai et al. 2003) oder der verminderte Abbau als Folge einer DDAH-Inhibition durch hypertoniebedingten oxidativen Stress (Akira Ito et al. 1999). Eine vollkommene Erklärung für erhöhte ADMA-Werte bei Hypertonikern wurde allerdings bisher nicht gefunden.

Bei den Frauen korrelieren hohe ADMA-Werte mit hohen Cholesterinwerten, zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie an einem gemischtgeschlechtlichen Patientenkollektiv (Böger et al. 1998). Weil sich die ADMA-Konzentration im Urin nicht von der gesunder Personen unterschied, liegt auch hier die Ursache wahrscheinlich im Stoffwechselweg der Entstehung oder des Abbaus und nicht an einer gestörten Clearance. Böger konnte ebenfalls zeigen, dass LDL-Cholesterin eine erhöhte Genexpression von PRMTs bewirkt, was folglich zu einer erhöhten

ADMA-Konzentration führt (Böger et al. 2000). Ein Zusammenhang für LDL allein konnte allerdings hier nicht festgestellt werden. Vermutlich wurde der Zusammenhang nur bei den Frauen deutlich, weil sie durchschnittlich erheblich erhöhte Cholesterinwerte angaben, bei den Männern waren sie nur leicht erhöht.

Im Abschnitt „Limitation der Studie“ des Kapitels „Material und Methoden“ wurde bereits angesprochen durch welche Aspekte es zu ungenauen Ergebnissen kommen kann. Einer dieser Nachteile der sekundären Datenanalyse offenbarte sich bei den Ergebnissen der weiblichen Subgruppenanalyse in Bezug auf ADMA. Hier stellte sich heraus, dass bei Hypertonikerinnen eine niedrigere Vollblutkonzentration gemessen wurde als bei gesunden Frauen und das, obwohl deutlich mehr ältere Patientinnen unter ihnen sind. Auch die durchschnittliche ADMA-Vollblutkonzentration anderer erkrankter Patienten und der Frauen insgesamt lag unter der gesunder Patientinnen. Das legt nahe, dass die unter „gesund“ zusammengefassten Patientinnen nicht erfasste Charakteristika teilen, die eine erhöhte ADMA-Vollblutkonzentration zur Folge haben. Es fehlt die wirklich gesunde Vergleichsgruppe.

Auch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass ein Großteil der verwendeten Daten von Patienten selbst angegeben wurde. Als medizinische Laien können ihnen unbeabsichtigt Fehler unterlaufen sein, was ebenfalls ein Grund dafür ist, die vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten.

Die positive Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen stellt einen Risikofaktor für Arteriosklerose und dessen Folgen dar. In diesem Kollektiv konnten allerdings keine Zusammenhänge mit ADMA gefunden werden. Und auch Surdacki kam, wie in der Einleitung bereits erwähnt, bei der Untersuchung von 40 gesunden Probanden zu dem Ergebnis, dass ADMA-Werte von denjenigen mit positiver Familienanamnese sich nicht von denen mit negativer Familienanamnese unterscheiden (Surdacki et al. 2012).

In der Arbeit wurde auch der eventuelle Einfluss verschiedener Medikamente, die häufig von Herz-Kreislauf-Patienten eingenommen werden, untersucht. Im Gesamtkollektiv und in der Subgruppenanalyse der Männer fiel auf, dass Patienten, die Antikoagulantien einnehmen, deutlich höhere ADMA-Werte

aufwiesen als die übrigen Patienten mit kardiovaskulären Problemen. Notwendig wird eine solche medikamentöse Gerinnungshemmung bei Vorhofflimmern, Z.n. Thrombose, künstlichem Herzklappenersatz und seltener bei koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Bei Betrachtung der Indikation fällt auf, dass durch die Variable „Antikoagulantien“ all jene Patienten zusammengefasst werden, die an einer schweren Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems leiden, wie auch der χ^2 -Test verdeutlicht. Er zeigte, dass Patienten, die Antikoagulantien einnehmen, häufiger einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben. Eine Beeinflussung der ADMA-Konzentration durch Antikoagulantien ist daher unwahrscheinlich, eher zeigt sich hier eine für die Fragestellung ungünstig gewählte Variable. Allerdings deutet dieser signifikante Unterschied zwischen Patienten mit schweren und solchen mit leichten kardiovaskulären Erkrankungen an, dass die ADMA-Konzentration mit Schweregrad der Erkrankung zunimmt. Auch Staniszewska und Kollegen konnten bei 238 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zeigen, dass ADMA ein prädiktiver Marker für Mortalität war und eine Korrelation mit dem Schweregrad der Krankheit bestand (Staniszewska et al. 2015).

Bei den Frauen ließ sich ein Trend für niedrigere ADMA-Werte bei den Patientinnen, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, gegenüber den übrigen Herz-Kreislauf-Erkrankten erkennen. Die blutdrucksenkende Wirkung des Medikaments beruht auf einem Eingriff in das Renin-Angiotensin-System (RAS), wo es die Bildung von Angiotensin II inhibiert. So werden dessen vasokonstriktorische und wasserretentive Wirkungen gemindert. In klinischen Studien mit hypertensiven Patienten konnte auch gezeigt werden, dass Medikamente aus dieser Gruppe positive Auswirkungen auf die Endothelfunktion haben (Rizzoni et al. 1997) und die ADMA-Konzentration senken (A. Ito et al. 2001). Auch bei Typ 2-Diabetikern ohne kardiovaskuläre Erkrankung wirkt ein ACE-Hemmer unabhängig vom Blutdruck ADMA-senkend (Kawata et al. 2009). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das Renin-Angiotensin-System eine Rolle in der Entstehung erhöhter ADMA-Konzentrationen spielt und gleichzeitig Medikamente, die in dieses System inhibierend eingreifen, therapeutische Effekte im Bezug auf ADMA und eine damit einhergehende Endotheldysfunktion haben.

Ito konnte für AT-1-Rezeptorantagonisten, die verhindern, dass Angiotensin II im Renin-Angiotensin-System seine Wirkung entfalten kann, die gleichen Effekte wie für ACE-Hemmer nachweisen. In diesem Kollektiv zeigten AT-1-Rezeptorantagonisten und niedrige ADMA-Werte jedoch keine Assoziation. Beta-Blocker hemmen die Wirkung von Renin am Anfang des RAS, sie zeigten in der erwähnten Studie von Ito und auch in dieser Arbeit allerdings keine Auswirkungen auf die ADMA-Konzentration. Wo genau die Verbindung zwischen RAS und ADMA liegt, sollte auch im Hinblick auf Therapieoptionen in weiteren Studien geklärt werden.

Obwohl Kurtoglu bei Patienten mit Hypercholesterinämie und leichter Koronarstenose eine ADMA-senkende Wirkung von Rosuvastatin und Atorvastatin zeigen konnte (Kurtoglu 2013), hatte die Medikamentengruppe der Statine in dieser Arbeit keine solche Auswirkung. Im Versuch an Ratten konnte Atorvastatin eine verminderte DDAH-Aktivität und erhöhte ADMA-Werte in insulinresistenten Tieren verbessern. Eine positive Modulation der DDAH-ADMA-Achse durch das Medikament ist also durchaus denkbar (Chen et al. 2012). In einer anderen klinischen Studie hatten allerdings sowohl Simvastatin als auch Atorvastatin keinen Einfluss auf ADMA (Valkonen et al. 2003).

Insgesamt muss bedacht werden, dass die ADMA-Konzentration von Patienten, die das jeweilige spezielle Medikament einnehmen mit der ADMA-Konzentration von allen anderen Herz-Kreislauf-Patienten verglichen wurde. Diese nehmen allerdings auch zum Großteil andere Medikamente ein, die eventuell Einfluss auf den Stoffwechsel von ADMA haben. Auch hier fehlt eine unbehandelte Vergleichsgruppe. Besser für diese Fragestellung wäre eine prospektive Studie mit frisch diagnostizierten Herz-Kreislauf-Patienten, die vorher nicht medikamentös behandelt wurden und Follow-Up-Werten nach der Therapie.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen zum größten Teil die Ergebnisse diverser erwähnter klinischer Studien in denen ADMA mittels HPLC oder LCMS gemessen wurde. Das zeigt, dass der recht neue ADMA-ELISA, trotz der Nachteile einer retrospektiven Analyse, Daten produziert, die inhaltlich mit den Daten genauerer Messverfahren übereinstimmen.

5.3 L-Arginin

Die orale Einnahme eines L-Arginin-Supplements erhöht die L-Arginin-Konzentration im Blut. L-Arginin kann aus Citrullin synthetisiert werden und letzteres unterliegt nach der Resorption keinem so schnellen enzymatischen Abbau, wodurch der Effekt nochmals verstärkt wirkt (Schwedhelm et al. 2008). Auch in diesem Kollektiv zeigten sich signifikant höhere L-Arginin-Werte und dadurch auch ein besseres L-Arginin-ADMA-Verhältnis bei den Patienten, die ein L-Arginin-Supplement einnehmen, gegenüber nicht supplementierenden Herz-Kreislauf-Patienten. Nur bei den Männern konnte der große Unterschied wegen einer geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz erreichen. Die Anzahl der Patienten, die zur L-Arginin-Supplementation eine Aussage gemacht haben, war deutlich kleiner als die Patientenzahl insgesamt. Trotzdem war die Supplementationsrate in allen untersuchten Gruppen gleich, weshalb von Verzerrungen durch diesen Effekt nicht ausgegangen werden muss.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der L-Arginin-Vollblutkonzentration war zwischen Männern und Frauen zu beobachten. Die höheren L-Arginin-Werte der Männer gleichen deren ebenfalls höheren ADMA-Werte aus, sodass ihr L-Arginin-ADMA-Verhältnis das der Frauen sogar noch übersteigt, wenn auch nicht signifikant. Möller stellte ebenfalls höhere L-Arginin-Konzentrationen bei Männern fest, wie auch eine Zunahme der Konzentration mit dem Alter (Möller et al. 1979; Möller et al. 1983). Gerade Frauen könnten also von einer Supplementation profitieren um ein günstiges Verhältnis von L-Arginin zu ADMA zu erreichen.

Auffällig war weiterhin, dass die L-Arginin-Konzentration von Hypertonikern der gesunder Patienten entsprach, was auch Perticone und Moss feststellten, wobei Hypertoniker hier sogar höhere Werte aufwiesen. Weil die NO-Synthese bei Hypertonikern trotzdem geringer ist, wird als Erklärung eine Inhibition von L-Arginintransportern in die Erythrozyten diskutiert (Perticone et al. 2005; Moss et al. 2004). Ein niedrigeres L-Arginin-ADMA-Verhältnis ließ sich aufgrund der normalen L-Arginin-Werte trotz erhöhtem ADMA nicht feststellen. Sollten die hohen L-Arginin-Konzentrationen allerdings mangels Transportern nicht genutzt werden können, ist in diesem Zusammenhang das Verhältnis nicht aussagekräftig.

Auch Kreatinin korrelierte positiv mit L-Arginin im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe der Männer. Zwar zeigte sich im Gesamtkollektiv, dass Patienten mit hohen Kreatinin-Werten besonders häufig männlich sind. Die hohe L-Arginin-Konzentration bei Männern könnte also auch die hohe L-Arginin-Konzentration bei Patienten mit erhöhten Kreatinin-Werten erklären. Doch war eine Korrelation zwischen L-Arginin und Kreatinin auch in der Subgruppenanalyse der Männer zu verzeichnen, wo der Geschlechtereinfluss keine Rolle mehr spielt. Auch bei Ratten mit chronischer Niereninsuffizienz, wofür Kreatinin einen Marker darstellt, wurde ein verminderter Transport von L-Arginin in das Aortenendothel entdeckt, was zu einer Ansammlung von L-Arginin im Blutstrom führt (Martens et al. 2014). Einen Beleg für die Korrelation von L-Arginin mit Kreatinin, wie sie sich in dieser Arbeit darstellte, konnte in der Literatur allerdings nicht gefunden werden.

Bei den Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen hingegen zeigten sich extrem niedrige L-Arginin-Werte im Vergleich zur gesunden Gruppe. Während sie in den ADMA-Analysen nicht weiter auffielen, führte die niedrige L-Arginin-Konzentration zu einem schlechten Verhältnis der beiden Parameter. Die meisten der Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen in diesem Kollektiv litten an Arthritis oder Asthma. Für beide Krankheiten wurde von einer erhöhten Arginase-Aktivität berichtet wodurch die Verfügbarkeit von L-Arginin abnimmt. Bei arthritischen Ratten kann ein Arginase-Inhibitor diesen Effekt aufheben, wodurch sich auch die Endothelfunktion, gemessen an der Vasodilatation als Reaktion auf einen Acetylcholin-Stimulus, verbesserte. Für Patienten mit einer Arthritis, bei denen häufig endotheliale Dysfunktionen bis hin zu schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten, bestünde durch Arginase-Inhibitoren eine Möglichkeit zur Verbesserung von kardiovaskulären Problemen. Auf die Arthritis selbst hat diese Behandlung keine Auswirkungen (Bagnost et al. 2008).

Bei Asthma-Patienten spielt NO eine Rolle bei der Dilatation der Bronchien und als antiinflammatorisches Molekül. Die stark erhöhte Arginase-Aktivität und damit verbundene niedrige L-Arginin-Konzentration führt zu einem NO-Defizit durch Wegnahme des Substrats. Auch hier könnte ein Eingriff in diesen Stoffwechselweg mit Arginase-Inhibitoren oder L-Arginin-Supplementation eine weitere Therapieoption darstellen (Morris et al. 2004).

6. Zusammenfassung

Der endogene NO-Synthase-Inhibitor ADMA rückt als Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Fokus der Forschung. Auch L-Arginin, als Vorläufer des ADMA und Substrat der NOS, ist ein interessanter Faktor, wenn es um die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung geht. Diese retrospektive statistische Analyse sollte zeigen, welche Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit ausgewählten Erkrankungen hinsichtlich der ADMA- und L-Arginin-Vollblutkonzentration sowie des L-Arginin-ADMA-Verhältnisses bestehen. Untersucht wurde auch der Einfluss diverser Medikamente auf die drei Messgrößen. Der Arbeit lagen dabei die Daten von 1539 Patienten, die mittels ADMA-ELISA und einem Anamnesebogen erfasst wurden, zugrunde.

Die statistischen Analysen zeigten einen signifikanten Unterschied der ADMA-Konzentration zwischen Männern und Frauen sowie eine Zunahme mit dem Alter bei den Frauen. Es bestand außerdem eine positive Korrelation zwischen Kreatinin und ADMA im Gesamtkollektiv und Cholesterin und ADMA bei den Frauen. Bei Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall wurden deutlich höhere ADMA-Konzentrationen gemessen als bei gesunden Probanden, ebenso bei Männern mit Hypertonie oder einer kardiovaskulären Erkrankung im Allgemeinen. Bei der Medikamentenanalyse zeigten Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, höhere ADMA-Werte im Vergleich zu den übrigen Herz-Kreislauf-Patienten, was als eine ADMA-Zunahme mit dem Schweregrad der Erkrankung interpretiert werden kann. Bei den Frauen zeichnete sich ein Trend zur niedrigeren ADMA-Konzentration bei der Einnahme von ACE-Hemmern ab.

Die L-Arginin-Konzentration lag bei Männern höher als bei Frauen, bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Erkrankung hingegen niedriger als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Eine positive Korrelation zwischen Kreatinin und L-Arginin bestand ebenfalls.

Für Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen und Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, errechnete sich ein ungünstiges Verhältnis von L-Arginin zu ADMA.

Nicht zuletzt sind die Resultate dieser Arbeit auch eine weitere Validierung für den jungen ADMA-ELISA, da die Ergebnisse inhaltlich mit denjenigen Ergebnissen übereinstimmen, die mit genaueren Testverfahren produziert wurden.

6.1 Summary

The endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) is becoming more and more regarded in heart disease research. L-arginine, being the precursor of ADMA and also substrate to NOS, is an interesting factor concerning early stages of cardiovascular disease. This retrospective statistical analysis focuses on ADMA and L-arginine whole blood concentrations in patients with select medical conditions compared to healthy subjects, as well as the ratio of L-arginine to ADMA. A further investigation point is the influence of various drugs on the three measured variables. The data was sourced from 1539 subjects, who had taken an ADMA test and provided information on their medical history.

The statistical analysis showed a significant difference between men and women regarding the ADMA level, with men measuring higher levels. A positive correlation between age and ADMA as well as cholesterol and ADMA could be found in women, another positive correlation became evident between creatinine and ADMA in the whole collective. Patients with a stroke or heart attack, also men with hypertension or a cardiovascular disease in general, had significantly higher ADMA levels than healthy controls. The analysis of drug influences resulted in higher ADMA levels in patients needing anticoagulants, than patients with a cardiovascular disease not needing them. This might be an indicator for ADMA concentration rising with the level of severeness of a medical condition. In women, the taking of an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor had the trend of correlating with lower ADMA levels.

Higher levels of L-arginine were observed in men compared to women and lower levels in patients with a chronic inflammatory disease compared to healthy controls. Furthermore there was a positive correlation between creatinine and L-arginine.

For patients with a chronic inflammatory disease and those needing anticoagulants, a disadvantageous relation between L-arginine and ADMA became apparent.

At last, the results of this analysis are another validation for the relatively new ADMA ELISA, producing results comparable to those obtained with more exact test methods.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AT1-Rezeptorantagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
chr.	chronisch
DDAH	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IMT	Intima Media Thickness
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry
LDL	Low Density Lipoprotein
L-NMMA	Levo- N ^G -Monomethyl-Arginine
N	Number (Anzahl)
nLDL	natives Low Density Lipoprotein
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
oxLDL	oxidiertes Low Density Lipoprotein
PRMT	Protein-Arginin-Methyltransferase
p-Wert	probability Value (Signifikanzwert)
RAS	Renin-Angiotensin-System
SDMA	symmetrisches Dimethylarginin
T4	Thyroxin
TAG	Triacylglycerid
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TNF α	Tumornekrosefaktor Alpha
U50	Unter 50 Jahre
Ü50	Über 50 Jahre

8. Literaturverzeichnis

1. **Abbasi F**, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven, Stuehlinger M, Tsao PS. „Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus“. *The American Journal of Cardiology* 88, Nr. 10 (15. November 2001): 1201–3.
2. **Achan V**, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. „Asymmetric Dimethylarginine Causes Hypertension and Cardiac Dysfunction in Humans and Is Actively Metabolized by Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase“. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, Nr. 8 (1. August 2003): 1455–59.
3. **Anderssohn M**, Rosenberg M, Schwedhelm E, Zugck C, Lutz M, Lüneburg N, Frey N, Böger RH. „The L-Arginine–Asymmetric Dimethylarginine Ratio is an Independent Predictor of Mortality in Dilated Cardiomyopathy“. *Journal of Cardiac Failure* 18, Nr. 12 (Dezember 2012): 904–11.
4. **Arikan E**, Karadag CH, Guldiken S. „Asymmetric Dimethylarginine Levels in Thyroid Diseases“. *Journal of Endocrinological Investigation* 30, Nr. 3 (März 2007): 186–91.
5. **Asagami T**, Abbasi F, Stühlinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. „Metformin Treatment Lowers Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes“. *Metabolism: Clinical and Experimental* 51, Nr. 7 (Juli 2002): 843–46.
6. **Atzler D**, Schwedhelm E, Nauck M, Ittermann T, Böger RH, Friedrich N. „Serum Reference Intervals of Homoarginine, ADMA, and SDMA in the Study of Health in Pomerania“. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 52, Nr. 12 (Dezember 2014): 1835–42.

7. **Bagnost** T, Berthelot A, Bouhaddi M, Laurant P, André C, Guillaume Y, Demougeot C. „Treatment with the Arginase Inhibitor Nw-Hydroxy-nor-L-Arginine Improves Vascular Function and Lowers Blood Pressure in Adult Spontaneously Hypertensive Rat“: *Journal of Hypertension* 26, Nr. 6 (Juni 2008): 1110–18.
8. **Barrett** ML, Willis AL, Vane JR. „Inhibition of Platelet-Derived Mitogen Release by Nitric Oxide (EDRF)“. *Agents and Actions* 27, Nr. 3–4 (1. Juni 1989): 488–91.
9. **Beckman** JS, Koppenol WH. „Nitric Oxide, Superoxide, and Peroxynitrite: The Good, the Bad, and Ugly“. *The American Journal of Physiology* 271, Nr. 5 Pt 1 (November 1996): C1424–37.
10. **Blackwell** S. „The Biochemistry, Measurement and Current Clinical Significance of Asymmetric Dimethylarginine“. *Annals of Clinical Biochemistry* 47, Nr. 1 (1. Januar 2010): 17–28.
11. **Bode-Böger**, SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Böger RH, Frölich JC. „Oral L-Arginine Improves Endothelial Function in Healthy Individuals Older than 70 Years“. *Vascular Medicine (London, England)* 8, Nr. 2 (Mai 2003): 77–81.
12. **Böger** GI, Rudolph TK, Maas R, Schwedhelm E, Dumbadze E, Bierend A, Benndorf RA, Böger RH. „Asymmetric Dimethylarginine Determines the Improvement of Endothelium-Dependent Vasodilation by Simvastatin: Effect of Combination With Oral L-Arginine“. *Journal of the American College of Cardiology* 49, Nr. 23 (12. Juni 2007): 2274–82.
13. **Böger** RH. „Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond“. *Annals of Medicine* 38, Nr. 2 (1. Januar 2006): 126–36.

14. **Böger** RH. „Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase, Explains the ‚L-Arginine Paradox‘ and Acts as a Novel Cardiovascular Risk Factor“. *The Journal of Nutrition* 134, Nr. 10 Suppl (Oktober 2004): 2842S – 2847S;
15. **Böger** RH. „The Pharmacodynamics of L-Arginine“. *The Journal of Nutrition* 137, Nr. 6 (6. Januar 2007): 1650S – 1655S.
16. **Böger** RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. „Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): A Novel Risk Factor for Endothelial Dysfunction Its Role in Hypercholesterolemia“. *Circulation* 98, Nr. 18 (11. März 1998): 1842–47.
17. **Böger** RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. „Biochemical Evidence for Impaired Nitric Oxide Synthesis in Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease“. *Circulation* 95, Nr. 8 (15. April 1997): 2068–74.
18. **Böger** RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Böger SM. „LDL Cholesterol Upregulates Synthesis of Asymmetrical Dimethylarginine in Human Endothelial Cells Involvement of S-Adenosylmethionine–Dependent Methyltransferases“. *Circulation Research* 87, Nr. 2 (21. Juli 2000): 99–105.
19. **Böger** RH, Zoccali C. „ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease“. *Atherosclerosis Supplements*, Proceedings of the First International Symposium on ADMA as a Cardiovascular Risk Factor; Hamburg, October 4-6, 2002, 4, Nr. 4 (Dezember 2003): 23–28.
20. **Bogle** RG, MacAllister RJ, Whitley GS, Vallance P. „Induction of NG-Monomethyl-L-Arginine Uptake: A Mechanism for Differential Inhibition of NO Synthases?“ *The American Journal of Physiology* 269, Nr. 3 Pt 1 (September 1995): C750–56.

21. **Chen P**, Xia K, Zhao Z, Deng X, Yang T. „Atorvastatin Modulates the DDAH1/ADMA System in High-Fat Diet-Induced Insulin-Resistant Rats with Endothelial Dysfunction“. *Vascular Medicine* 17, Nr. 6 (1. Dezember 2012): 416–23.
22. **Delles C**, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE. „Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II AT1-Receptor Blockade Reduce the Levels of Asymmetrical N(G), N(G)-Dimethylarginine in Human Essential Hypertension“. *American Journal of Hypertension* 15, Nr. 7 Pt 1 (Juli 2002): 590–93.
23. **Furchgott RF**, Zawadzki JV. „The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine“. *Nature* 288, Nr. 5789 (27. November 1980): 373–76.
24. **Galle J**, Schwedhelm E, Pinnetti S Böger RH, Wanner C. „Antiproteinuric Effects of Angiotensin Receptor Blockers: Telmisartan versus Valsartan in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Overt Nephropathy“. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23, Nr. 10 (16. Juni 2008): 3174–83.
25. **Halcox JP**, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. „Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction“. *Circulation* 106, Nr. 6 (8. Juni 2002): 653–58.
26. **Hermenegildo C**, Medina P, Peiró M, Segarra G, Vila JM, Ortega J, Lluch S. „Plasma Concentration of Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase, Is Elevated in Hyperthyroid Patients“. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87, Nr. 12 (Dezember 2002): 5636–40.

27. **Holden** DP. „Estrogen Stimulates Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Activity and the Metabolism of Asymmetric Dimethylarginine“. *Circulation* 108, Nr. 13 (30. September 2003): 1575–80.
28. **Ignarro** LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. „Endothelium-Derived Relaxing Factor Produced and Released from Artery and Vein Is Nitric Oxide“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 84, Nr. 24 (12. Januar 1987): 9265–69.
29. **Ito** A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. „Renin-Angiotensin System Is Involved in the Mechanism of Increased Serum Asymmetric Dimethylarginine in Essential Hypertension“. *Japanese Circulation Journal* 65, Nr. 9 (September 2001): 775–78.
30. **Ito** A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. „Novel Mechanism for Endothelial Dysfunction Dysregulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase“. *Circulation* 99, Nr. 24 (22. Juni 1999): 3092–95.
31. **Kakimoto** Y, Akazawa S. „Isolation and Identification of Ng,Ng- and Ng,N’g-Dimethylarginine, Nε-Mono-, Di-, and Trimethyllysine, and Glucosylgalactosyl- and Galactosyl-δ-Hydroxylysine from Human Urine“. *Journal of Biological Chemistry* 245, Nr. 21 (11. Oktober 1970): 5751–58.
32. **Kawata** T, Daimon M, Hasegawa R, Teramoto K, Toyoda T, Sekine T, Yamamoto K. „Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor on Serum Asymmetric Dimethylarginine and Coronary Circulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus“. *International Journal of Cardiology* 132, Nr. 2 (Februar 2009): 286–88.
33. **Kurtogl** B. „Comparison of Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin Treatment on Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Hyperlipidemic Patients with Coronary Artery Disease“. *Angiology* 65, Nr. 9 (2013). doi:10.1177/0003319713507333.

34. **Laufs** U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. „Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors“. *Circulation* 97, Nr. 12 (31. März 1998): 1129–35.
35. **Lin** KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP. „Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus: Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase“. *Circulation* 106, Nr. 8 (20. August 2002): 987–92.
36. **Lüneburg** N, Xanthakis V, Schwedhelm E, Sullivan LM, Maas R, Andersohn M, Riederer U, Glazer NL, Vasan RS, Böger RH. „Reference Intervals for Plasma L-Arginine and the L-Arginine:Asymmetric Dimethylarginine Ratio in the Framingham Offspring Cohort“. *Journal of Nutrition* 141, Nr. 12 (1. Dezember 2011): 2186–90.
37. **Maas** R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, König W, Böger RH. „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“. *Clinical Chemistry* 53, Nr. 4 (4. Januar 2007): 693–701.
38. **Malandro** MS, Kilberg MS. „Molecular Biology of Mammalian Amino Acid Transporters“. *Annual Review of Biochemistry* 65 (1996): 305–36.
39. **Martens** CR, Kuczmarski JM, Lennon-Edwards S, Edwards DG. „Impaired L-Arginine Uptake But Not Arginase Contributes to Endothelial Dysfunction in Rats With Chronic Kidney Disease“. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 63, Nr. 1 (Januar 2014): 40–48.
40. **Miyak** M, Kakimoto Y. „Synthesis and degradation of methylated proteins of mouse organs: Correlation with protein synthesis and degradation“. *Metabolism* 25, Nr. 8 (August 1976): 885–96.

41. **Möller** P, Alvestrand A, Bergström J, Fürst P, Hellström K. „Electrolytes and Free Amino Acids in Leg Skeletal Muscle of Young and Elderly Women“. *Gerontology* 29, Nr. 1 (1983): 1–8.
42. **Möller** P, Bergström J, Eriksson S, Fürst P, Hellström K. „Effect of Aging on Free Amino Acids and Electrolytes in Leg Skeletal Muscle“. *Clinical Science (London, England: 1979)* 56, Nr. 5 (Mai 1979): 427–32.
43. **Morris** CR, Poljakovic M, Lavrisha L, Machado L, Kuypers FA, Morris SM. „Decreased Arginine Bioavailability and Increased Serum Arginase Activity in Asthma“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170, Nr. 2 (15. Juli 2004): 148–53.
44. **Moss** MB, Brunini TM, Soares De Moura R, Novaes Malagris LE, Roberts NB, Ellory JC, Mann GE, Mendes Ribeiro AC. „Diminished L-Arginine Bioavailability in Hypertension“. *Clinical Science (London, England: 1979)* 107, Nr. 4 (Oktober 2004): 391–97.
45. **Notsu** Y, Yano S, Shibata H, Nagai A, Nabika T. „Plasma arginine/ADMA Ratio as a Sensitive Risk Marker for Atherosclerosis: Shimane CoHRE Study“. *Atherosclerosis* 239, Nr. 1 (März 2015): 61–66.
46. **Ogawa** T, Kimoto M, Sasaoka K. „Purification and Properties of a New Enzyme, NG,NG-Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase, from Rat Kidney.“ *Journal of Biological Chemistry* 264, Nr. 17 (15. Juni 1989): 10205–9.
47. **Osanai** T, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Matsunaga T, Okumura K. „Effect of Shear Stress on Asymmetric Dimethylarginine Release From Vascular Endothelial Cells“. *Hypertension* 42, Nr. 5 (1. November 2003):
48. **Paik** WK, Kim S. „Protein Methylase I Purification and Properties of the Enzyme“. *Journal of Biological Chemistry* 243, Nr. 9 (5. Oktober 1968): 2108–14.

49. **Palmer** RM, Ashton DS, Moncada S. „Vascular Endothelial Cells Synthesize Nitric Oxide from L-Arginine“. *Nature* 333, Nr. 6174 (16. Juni 1988): 664–66.
50. **Perticone** F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Böger RH, Tripepi G, Sesti G, Zoccali C. „Asymmetric Dimethylarginine, L-Arginine, and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension“. *Journal of the American College of Cardiology* 46, Nr. 3 (August 2005): 518–23.
51. **Pollock** JS, Förstermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HH, Nakane M, Murad F. „Purification and Characterization of Particulate Endothelium-Derived Relaxing Factor Synthase from Cultured and Native Bovine Aortic Endothelial Cells“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88, Nr. 23 (12. Januar 1991): 10480–84.
52. **Radomski** MW, Palmer RM, Moncada S. „The Anti-Aggregating Properties of Vascular Endothelium: Interactions between Prostacyclin and Nitric Oxide“. *British Journal of Pharmacology* 92, Nr. 3 (1. November 1987): 639–46.
53. **Rees** DD, Palmer RM, Moncada S. „Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide in the Regulation of Blood Pressure“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86, Nr. 9 (Mai 1989): 3375–78.
54. **Rizzoni** D, Muiesan ML, Porteri E, Castellano M, Zulli R, Bettoni G, Salvetti M, Monteduro C, Agabiti-Rosei E. „Effects of Long-Term Antihypertensive Treatment with Lisinopril on Resistance Arteries in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy“. *Journal of Hypertension* 15, Nr. 2 (Februar 1997): 197–204.
55. **Ross** R. „Atherosclerosis - an Inflammatory Disease“. *The New England Journal of Medicine* 340, Nr. 2 (14. Januar 1999): 115–26.

56. **Saitoh** M, Osanai T, Kamada T, Matsunaga T, Ishizaka H, Hanada H, Okumura K. „High Plasma Level of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Acutely Exacerbated Congestive Heart Failure: Role in Reduction of Plasma Nitric Oxide Level“. *Heart and Vessels* 18, Nr. 4 (September 2003): 177–82.
57. **Schulze** F, Maas R, Freese R, Schwedhelm E, Silberhorn E, Böger RH. „Determination of a Reference Value for NG, NG-Dimethyl-L-Arginine in 500 Subjects“. *European Journal of Clinical Investigation* 35, Nr. 10 (Oktober 2005): 622–26.
58. **Schulze** F, Maas R, Freese R, Schwedhelm E, Silberhorn E, Böger RH. „Determination of a Reference Value for NG, NG-dimethyl-L-arginine in 500 Subjects“. *European Journal of Clinical Investigation* 35, Nr. 10 (1. Oktober 2005): 622–26.
59. **Schulze** F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, Böger RH. „Determination of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Using a Novel ELISA Assay“. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 42, Nr. 12 (2004): 1377–83.
60. **Schwedhelm** E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, Spickler W, Schulze F, Boger RH. „Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism“. *British Journal of Clinical Pharmacology* 65, Nr. 1 (Januar 2008): 51–59.
61. **Sen** N, Ozlu MF, Akgul EO, Kanat S, Cayci T, Turak O, Yaman H. „Elevated Plasma Asymmetric Dimethylarginine Level in Acute Myocardial Infarction Patients as a Predictor of Poor Prognosis and Angiographic Impaired Reperfusion“. *Atherosclerosis* 219, Nr. 1 (November 2011): 304–10.
62. **Staniszewska** A, Rajagopalan S, Al-Shaheen A, Thies F, Brittenden J. „Increased Levels of Symmetric Dimethyl-Arginine Are Associated with All-Cause Mortality in Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease“.

Journal of Vascular Surgery 61, Nr. 5 (Mai 2015): 1292–98.
doi:10.1016/j.jvs.2015.01.002.

63. **Statistisches Bundesamt.** „Todesursachen in Deutschland“, 2014. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Methoden/Todesursachenstatistik.html> (Stand: 06.04.2016, 14:05).
64. **Stühlinger** MC, Abbasi F, Chu JW. „Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor“. *JAMA* 287, Nr. 11 (20. März 2002): 1420–26.
65. **Surdacki** A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Böger RH, Bode-Böger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Frölich JC. „Reduced Urinary Excretion of Nitric Oxide Metabolites and Increased Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Men with Essential Hypertension“. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 33, Nr. 4 (April 1999): 652–58.
66. **Surdacki** A, Zawiślak B, Rakowski T, Wieczorek-Surdacka E, Fedak D, Dubiel JS. „Parental History of Premature Coronary Artery Disease Does Not Affect Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Young Healthy Adults“. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 122, Nr. 10 (2012): 487–93.
67. **Teerlink** T, Neele SJ, de Jong S, Netelenbos JC, Stehouwer CD. „Oestrogen Replacement Therapy Lowers Plasma Levels of Asymmetrical Dimethylarginine in Healthy Postmenopausal Women“. *Clinical Science (London, England: 1979)* 105, Nr. 1 (Juli 2003): 67–71.
68. **Towfighi** A, Zheng L, Ovbiagele B. „Sex-Specific Trends in Midlife Coronary Heart Disease Risk and Prevalence“. *Archives of Internal Medicine* 169, Nr. 19 (26. Oktober 2009): 1762–66.

69. **Tsutsui** M, Morishita T, Tasaki H, Ueno S, Nakata S, Tsujimoto T, Toyohira Y. „Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: Involvement of Renin-Angiotensin System and Oxidative Stress“. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 24, Nr. 9 (September 2004): 1682–88.
70. **Usui** M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. „Increased Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor in Patients with Congestive Heart Failure“. *Life Sciences* 62, Nr. 26 (1998): 2425–30.
71. **Valkonen** VP, Laakso J, Päivä H, Lehtimäki T, Lakka TA, Isomustajärvi M, Ruokonen I, Salonen JT, Laaksonen R. „Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and risk of acute coronary events: Does statin treatment influence plasma ADMA levels?“ *Atherosclerosis Supplements*, Proceedings of the First International Symposium on ADMA as a Cardiovascular Risk Factor; Hamburg, October 4-6, 2002, 4, Nr. 4 (Dezember 2003): 19–22.
72. **Valkonen** VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R. „Risk of Acute Coronary Events and Serum Concentration of Asymmetrical Dimethylarginine“. *Lancet* 358, Nr. 9299 (22. Dezember 2001): 2127–28.
73. **Vallance** P, Leone A, Moncada S, Calver A, Collier J. „Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure“. *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 8793, 339, Nr. 8793 (7. März 1992): 572–75.
74. **Yoo** JH, Lee SC. „Elevated Levels of Plasma Homocyst(e)ine and Asymmetric Dimethylarginine in Elderly Patients with Stroke“. *Atherosclerosis* 158, Nr. 2 (Oktober 2001): 425–30.

9. Danksagung

Im Studium der Zahnmedizin habe ich mir über Jahre viel vorgegebenes Wissen durch Auswendiglernen angeeignet. Deshalb habe ich die anschließende selbstständige Arbeit an der Dissertation nicht nur als eine Aufgabe empfunden, die es gilt zu beenden, sondern als eine abwechslungsreiche Herausforderung an die eigene Denkkraft, die Motivationsfähigkeit, das Organisationstalent. Für die Chance dazu und die Unterstützung dabei bin ich sehr dankbar.

Mein Dank gilt nun zunächst meinem Doktorvater Herrn Böger für die Überlassung des Themas und gleichzeitig für die fachliche Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses. Inhaltliche Anregungen erhielt ich außerdem von vielen Mitarbeitern des Instituts für Klinische und Pharmakologie und Toxikologie in der regelmäßigen AG-Besprechung oder auch beim Mittagessen auf der Mensaterrasse, danke dafür. Außerdem möchte ich mich bei Frau Bremer für Rat und Tat bei allen organisatorischen Belangen im Institut, von Terminen über Schlüssel bis Druckerpapier, bedanken.

Die Mitarbeiter vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, besonders Herr Schön, haben mir sehr mit dem Kurs für Statistiksoftware und auch durch die Beantwortung spezieller Fragen in Bezug auf meine Dissertation geholfen, ebenso wie die Mitarbeiter der Ärztlichen Zentralbibliothek mit dem Kurs zur systematischen Literaturrecherche. Auch bei ihnen möchte ich mich bedanken. Zum Schluss möchte ich herzlichst meinen Eltern für „das ganze Drumherum“ danken. Ohne ihr Zutun wäre diese Arbeit ebenso wenig entstanden, wie ohne die Hilfe aller anderen erwähnten Personen.

Vielen Dank!

10. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11. 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.

Unterschrift: