

Aus der Medizinischen Klinik II

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

**Prognostische Bedeutung von asymmetrischem
Dimethylarginin (ADMA) beim akuten
Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
-Der Universität zu Lübeck-

vorgelegt von
Karen Schulze
aus
Oldenburg (Oldb)

Lübeck 2011

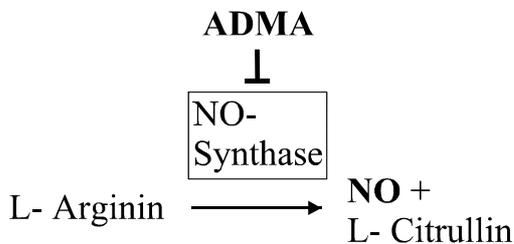
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Weil
2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med Morten Schütt
Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2011
Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 06.06.2011

1	Einleitung	1
1.1	Entdeckung von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA).....	1
1.2	Entstehung und Abbau von ADMA	2
1.3	Pathophysiologie von ADMA	4
1.4	Klinische Bedeutung	6
1.5	Hypothese	9
2	Methoden	10
2.1	Patientenkollektiv	10
2.2	Datenerhebung	12
2.3	Herzkatheterdaten	13
2.4	Laborchemische Daten	13
2.5	Zeitliche Daten	14
2.6	Standardisierte Nachbeobachtung	14
2.7	Bestimmung von ADMA, SDMA und L- Arginin.....	15
2.7.1	Prinzip der Methode	15
2.7.2	Probenvorbereitung	16
2.7.3	Messung.....	18
2.7.4	Quantifizierung	19
2.8	Statistik	19
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Festlegung des Kollektives.....	21
3.2	Deskriptive Statistik	21
3.3	Nachbeobachtung	23
3.4	ADMA und Tod	23
3.5	Unabhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren (Modell 1).....	27
3.6	Exploratives Modell (Modell 2)	28
3.7	Untergruppenanalyse	29
4	Diskussion	31
4.1	ADMA und Mortalität	31
4.1.1	Pathophysiologische Überlegungen	32
4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 1).....	34
4.2.1	Alter	34
4.2.2	Diabetes mellitus	35
4.2.3	Geschlecht	36
4.2.4	Arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie.....	36
4.2.5	Nikotinmissbrauch.....	38
4.3	Exploratives Modell (Modell 2)	38
4.3.1	Entlassmedikation.....	39
4.3.2	Nierenfunktion.....	40
4.3.3	Status „subakut“	42
4.4	Limitationen	44
4.5	Schlussfolgerung und zukünftiger Ausblick.....	45
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	47
7	Abkürzungsverzeichnis	60
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	62
9	Anhang	64
10	Danksagung	71
11	Lebenslauf	72

1 Einleitung

Das Auftreten eines Myokardinfarktes ist bedingt durch das Vorliegen einer Arteriosklerose in den Koronargefäßen. In der Entstehung der Arteriosklerose spielt das Endothel eine zentrale Rolle. Eine sehr wichtige Funktion kommt hierbei dem Stickstoffmonoxid (NO) zu (siehe Abschnitt 1.3 Pathophysiologie). NO wird gebildet durch die NO- Synthase des Endothels (Abbildung 1). Ein Faktor, der die Aktivität der NO- Synthase reguliert, ist das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA).

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Stickstoffmonoxid- Synthase



ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin; NO: Stickstoffmonoxid; \longrightarrow : enzymatischer Reaktionsschritt;

⊥: Inhibition

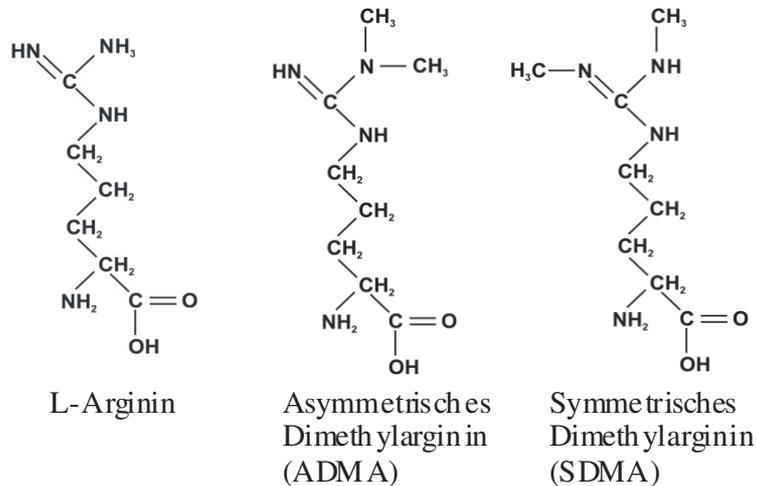
1.1 Entdeckung von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA)

Erstmals 1992 beschreiben Vallance und Mitarbeiter, dass in Blut und Urin vorkommende endogene Methylarginine in der Lage sind, in vitro und in vivo die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) zu hemmen (122, 123). Entsprechend ihrer Strukturformel werden sie als N^G - Monomethyl- L- Arginin (L- NMMA) und die Stereoisomere als N^G - N^G - Dimethyl- L- Arginin (asymmetrisches Dimethylarginin = ADMA) und N^G - N^G - Dimethyl- L- Arginin (symmetrisches Dimethylarginin = SDMA) bezeichnet (Abbildung 2).

Vallance kann zeigen, dass L- NMMA und ADMA beide als Inhibitoren der NO- Synthase fungieren, während SDMA keinen Einfluss auf die NO- Synthase zu haben scheint. ADMA liegt allerdings im Vergleich zu L- NMMA in höherer Konzentration vor. Daraus leiten die Autoren ab, dass ADMA die größere Bedeutung bei der NO- Synthesehemmung hat (122).

Dies ist der Anstoß zu vielfältigen Studien, die die Beziehung zwischen ADMA, der NO- Synthese und den sich daraus ergebenden Konsequenzen untersuchen.

Abbildung 2 Strukturformeln für L- Arginin, ADMA und SDMA



1.2 Entstehung und Abbau von ADMA

ADMA, sein symmetrisches Stereoisomer SDMA und L- NMMA entstehen alle bei der posttranslationalen Methylierung von Proteinen. Für diesen Vorgang sind so genannte Protein- Arginin- Methyltransferasen (PRMT) verantwortlich. Es existieren zwei Typen, die sich in ihren Substraten und Produkten unterscheiden (114). Beiden PRMT ist gemeinsam, dass sie in der Lage sind, L- NMMA zu produzieren. Sie unterscheiden sich dahingehend, dass die Methylierung durch die PRMT Typ I zu ADMA führt, während die PRMT Typ II SDMA entstehen lässt. Bis heute ist noch kein Mechanismus bekannt, der Arginin als freie Aminosäure direkt methyliert (22). Zudem ist die Proteinmethylierung ein irreversibler Prozess (114), so dass die Freisetzung von L- NMMA, SDMA und ADMA ins Zytoplasma nur durch den Abbau der methylierten Proteine erfolgt.

Eine Modifikation der PRMT- Expression, z. B. durch Scherkräfte (91) oder oxidiertes LDL (Low density Lipoprotein) (11), ist mit einer Erhöhung von ADMA im Plasma assoziiert. Ob allerdings eine Regulation des ADMA- Spiegels im Plasma durch Veränderungen der PRMT- Expression oder deren Aktivität besteht, ist fraglich. Der Weg bis zum frei zirkulierenden ADMA ist komplex. Es wird vermutet, dass die Regulation des ADMA- Spiegels hauptsächlich über die Elimination stattfindet (6, 9).

Für diesen Vorgang stehen sowohl die renale Ausscheidung als auch der enzymatische Abbau zur Verfügung. Durch Vallance (122) und andere Studien (55, 130) wird gezeigt, dass bei Niereninsuffizienz ADMA und SDMA akkumulieren. Allerdings wird im Vergleich zu SDMA nur ein geringer Anteil des ADMA durch die Nieren eliminiert (2, 87, 90).

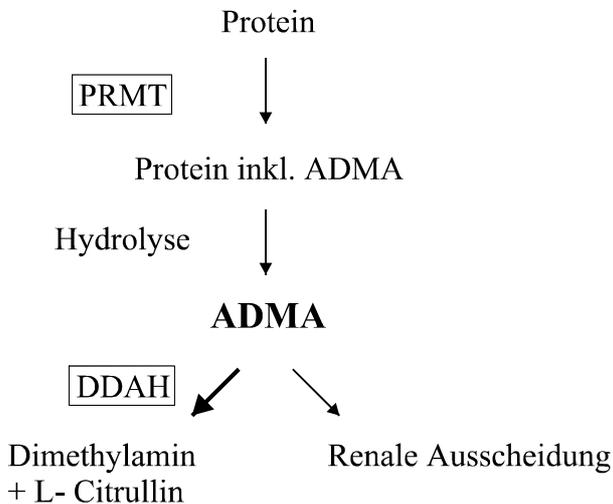
Die Regulation des ADMA- Spiegels erfolgt vorwiegend durch den enzymatischen Abbau (2, 11, 65, 110).

Dieser Abbau, zu Citrullin und Dimethylamin, findet durch das Enzym Dimethylarginin- Dimethylaminohydrolase (DDAH) statt. Es existieren zwei Isoformen, die sich in ihrer Gewebsverteilung unterscheiden. Die DDAH I kommt gehäuft in Gewebe vor, das verstärkt die neuronale NO- Synthase exprimiert. Die DDAH II wird vor allem in Gewebe gefunden, in dem die endotheliale NO- Synthase verstärkt vorkommt (64). Welche Bedeutung diese unterschiedliche Distribution und Assoziation zu den verschiedenen NO- Synthasen hat ist jedoch derzeit noch unbekannt (114, 121). Indes konnte in genetischen Tiermodellen gezeigt werden, dass die DDAH I anscheinend für den größten Teil der Gesamtaktivität verantwortlich ist (65). Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass die Leber, in der vorwiegend die DDAH I exprimiert wird (64), als wichtigstes Organ für den Metabolismus von ADMA identifiziert wurde (105, 102).

Die DDAH metabolisiert spezifisch asymmetrisches Dimethylarginin und reguliert damit den intrazellulären ADMA- Spiegel (48, 79, 116). Das symmetrische Dimethylarginin bleibt unbeeinflusst.

Die vereinfachte Zusammenfassung des Metabolismus von ADMA ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3 Schematische Darstellung des Metabolismus von asymmetrischem Dimethylarginin



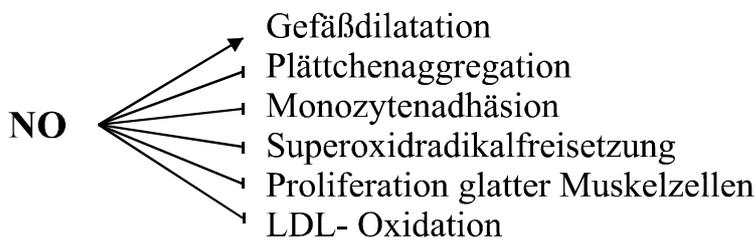
PRMT: Protein- Arginin- Methyltransferase Typ I; ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin; DDAH: Dimethylarginin- Dimethylaminohydrolase Typ I und II; Details s. Text

1.3 Pathophysiologie von ADMA

ADMA ist ein Inhibitor der NO- Synthase. Was Vallance und Mitarbeiter (122) 1992 lediglich vermuten, kann in der Folge bestätigt werden. In Zelllinien kann nachgewiesen werden, dass ADMA die NO- Synthase hemmt (78, 123).

Dies hat für das kardiovaskuläre System folgende Konsequenzen: NO ist das zentrale anti- atherosklerotische Molekül des Endothels (13). Zu seinen Aufgaben gehört, neben der Vasodilatation peripherer Arteriolen und Förderung der Angiogenese (23), die Verringerung von Plättchenadhäsion und –aggregation sowie Leukozytenadhäsion und -migration. Es verhindert die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, die Produktion von O_2^- - Radikalen und verringert die Oxidation von LDL (13) (Abbildung 4). In der Gesamtheit dienen diese Funktionen dem Schutz des Endothels.

Abbildung 4 Ausgewählte Aufgaben von Stickstoffmonoxid im Endothel



NO: Stickstoffmonoxid, LDL: low density lipoprotein; —>: fördert; -.-: hemmt

Ist der NO- Metabolismus gestört kommt es zum Phänomen der endothelialen Dysfunktion. Dieser Begriff beschreibt einen pathologischen Zustand des Endothels, der in Entstehung und Progress der Atherosklerose entscheidend mitwirkt (29, 30). Zwar ist eine Verminderung der NO- Verfügbarkeit nicht die einzige Ursache für eine endotheliale Dysfunktion, Prozesse, wie eine erhöhte Radikalbildung und zunehmende Monozyten- und Plättchenadhäsion, sind jedoch nachweislich an der Entstehung und Progression von Atherosklerose beteiligt (70, 86).

Vor diesem Hintergrund erhält auch ADMA seine pathophysiologische Bedeutung (22). Es kann bereits gezeigt werden, dass erhöhte ADMA- Spiegel eine verstärkte Monozytenadhäsion (16, 19) und eine verstärkte Aufnahme von oxidiertem LDL (104) in Makrophagen zur Folge haben.

Die Hemmung der NO- Produktion lässt sich auch außerhalb von Zellkulturen nachweisen. An isolierten Gefäßen der Ratte (35, 41) und des Menschen (100) kann gezeigt werden, dass ADMA konzentrationsabhängig die NO- vermittelte, oder auch endothelabhängige, Vasodilatation hemmt. Dies ist der funktionelle Ausdruck der endothelialen Dysfunktion (43).

Von Bedeutung ist, dass diese Hemmung der endothelabhängigen Vasodilatation durch ADMA am Menschen zudem in vivo nachgewiesen werden kann. Eine lokale intraarterielle Applikation von ADMA hat z. B. einen Abfall der Unterarmdurchblutung zur Folge (18, 122). Achan (2) und Kielstein (54) belegen, dass es bei einer systemischen Applikation zu einem erhöhten peripheren Widerstand und verminderter kardialer Auswurfleistung kommt.

1.4 Klinische Bedeutung

Seit der Entdeckung von ADMA und seiner Assoziation zur endothelialen Dysfunktion und damit zur Atherosklerose besteht die Diskussion, welche Rolle ADMA beim Menschen hat. Die zentrale Frage ist, ob ADMA ein Marker für Arteriosklerose darstellt oder sogar als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor gewertet werden sollte (9, 12, 22, 24, 120,121).

ADMA ist beim Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie (15), Hypertriglyzeridämie (75) oder Hyperhomocysteinämie (66) erhöht. Ebenso ist es assoziiert mit Diabetes Mellitus (1), Insulin- Resistenz (20, 109) und arterieller Hypertonie (2, 57, 92, 111). Diese Erkrankungen wiederum sind assoziiert mit einer endothelialen Dysfunktion (92, 106) und daraus resultierend dem verstärkten Auftreten von Arteriosklerose. In einigen Studien kann gezeigt werden, dass eine ADMA- Erhöhung direkt mit dem Vorkommen einer Arteriosklerose, z. B. als periphere arterielle Verschlusskrankheit (14, 67, 73), oder deren Markern, wie der Intima- Media- Dicke (40, 85), korreliert.

Erhöhte ADMA- Spiegel treten zudem bei vielen weiteren Erkrankungen (Tabelle 1), die z. T. unabhängig vom kardiovaskulären System sind (Tabelle 2), auf.

Wenn die kardiovaskulären Risikofaktoren (63) oder die Existenz einer endothelialen Dysfunktion (95, 112) für sich genommen prognostische Aussagekraft besitzen, kann eine reine Assoziation mit diesen nicht die Frage beantworten, ob ADMA ein Risikofaktor für Herz- Kreislauf- und Gefäßerkrankungen ist. Um dies evaluieren zu können, sind prognostisch orientierte Studien durchgeführt worden.

Vallance (122) und andere (10, 55, 56) mutmaßten, dass ADMA für die erhöhte Mortalität von terminal niereninsuffizienten Patienten mitverantwortlich ist. Inzwischen haben unterschiedliche Gruppen bestätigt, dass ADMA als unabhängiger Prognosefaktor bei Niereninsuffizienz zu betrachten ist (80, 129, 130). Zudem haben Patienten mit einem Multi- Organ- Versagen ein 17- fach höheres Risiko auf der Intensivstation (88) zu versterben, wenn ihre ADMA- Spiegel im oberen Drittel des Kollektives liegen.

Maas und Mitarbeiter können bei gesunden, nicht rauchenden Probanden (76) ebenfalls eine Assoziation zwischen einem ADMA- Anstieg und dem Risiko für zukünftige akute koronare Ereignisse vorweisen.

Bei Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) zeigt Valkonen (120) als Erster, dass männliche Nichtraucher, deren ADMA- Spiegel in der obersten Quartile liegt, ein 3,9- fach höheres Risiko für ein akutes kardiales Ereignis haben. Im Folgenden belegt Lu (74), dass bei Patienten mit stabiler KHK, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen, ADMA unabhängig von anderen Risikofaktoren mit dem klinischen Endpunkt Tod und Myokardinfarkt assoziiert ist.

In Studien mit großen Kollektiven (83, 96) kann gezeigt werden, dass beim Vorliegen einer KHK ADMA unabhängig von anderen Risikofaktoren das zukünftige Risiko eines kardiovaskulären Todes vorhersagt. Zusätzlich beschreibt Krempl (61), dass Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) höhere ADMA- Ausgangswerte haben als ein gesundes Kontrollkollektiv und Patienten mit stabiler KHK. Daneben haben sie ein erhöhtes Risiko für ein weiteres Ereignis, bestehend aus erneutem Herzinfarkt oder Tod innerhalb eines Jahres, wenn die ADMA- Spiegel nach sechs Wochen nicht gesunken sein sollten.

Anhand der zitierten Studien lässt sich nachvollziehen, dass ADMA eine prognostische Bedeutung bei Erkrankungen des Herzkreislaufsystems zugesprochen werden kann.

Tabelle 1 Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Assoziation zu ADMA

Erkrankung	Möglicher Pathomechanismus
paVK (14)	erhöhte ADMA- Spiegel als Ausdruck der Endotheldysfunktion
Schlaganfall (127)	erhöhte ADMA- Spiegel als Ausdruck der Endotheldysfunktion
Erektile Dysfunktion (77, 34)	erhöhte ADMA- Spiegel als Ausdruck der Endotheldysfunktion
akute und chronische Herzinsuffizienz (93 117, 31)	erhöhte ADMA- Spiegel als Schutz vor erhöhter NO- Produktion
Pulmonale Hypertonie (58, 103)	ADMA erhöht den pulmonalen Gefäßwiderstand
Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (49, 50)	ADMA erhöht den intrazerebralen Gefäßwiderstand

Tabelle 2 Nicht- Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Assoziation zu ADMA

Erkrankung	Möglicher Pathomechanismus
Depression (101)	Verminderte NO- Produktion verändert Transmitterverhalten im Gehirn
Schizophrenie (25)	Verminderte NO- Produktion verändert Transmitterverhalten im Gehirn
Hypopituitarismus (62)	Erhöhter oxidativer Stress führt zu erhöhten ADMA- Spiegeln
Leberzirrhose (72)	Verminderter Abbau von ADMA

1.5 Hypothese

ADMA ist ein endogener Inhibitor der NO- Synthese und wird mit der endothelialen Dysfunktion und mit Prozessen der Arteriosklerosebildung in Verbindung gebracht. Es ist assoziiert mit diversen kardiovaskulären Risikofaktoren. Außerdem ist ADMA in der Lage, bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil für eine koronare Herzerkrankung, unabhängig von anderen Faktoren, erneute kardiovaskuläre Ereignisse und Tod zu prognostizieren.

Die Arbeitshypothese dieser Studie ist daher, dass ADMA auch im akuten Myokardinfarkt, unabhängig von den vorbeschriebenen Risikofaktoren, mit der Mortalität im 1- Jahresverlauf assoziiert ist.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.06.2005 bis zu dem 31.07.2006 einen akuten Myokardinfarkt erlitten und im Rahmen des akuten Ereignisses eine Herzkatheteruntersuchung in der Medizinischen Klinik II des Universitätskrankenhauses Schleswig- Holstein, Campus Lübeck, erhielten. Im Rahmen des „Lübecker Register von Patienten mit struktureller Herzerkrankung“, einer übergeordneten Studie der Medizinischen Klinik II, genehmigt durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen: 04-041), wurde den Patienten 30 ml Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte mit schriftlicher Einwilligung des Patienten und im zeitlichen Zusammenhang mit der Herzkatheteruntersuchung entsprechend der Europäischen Deklaration von Helsinki.

Die Erfassung der übrigen Daten erfolgte mittels Patientenakten, Daten des Zentrallabors und dem kardiologischen Patientenverwaltungsprogramm Centricity Xi² Version 2.4.

Die Diagnose eines ST- Streckenelevationsmyokardinfarktes (STEMI) oder eines Nicht- ST- Streckenelevationsmyokardinfarktes (NSTEMI) wurde entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (44, 45) und der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie gestellt (4).

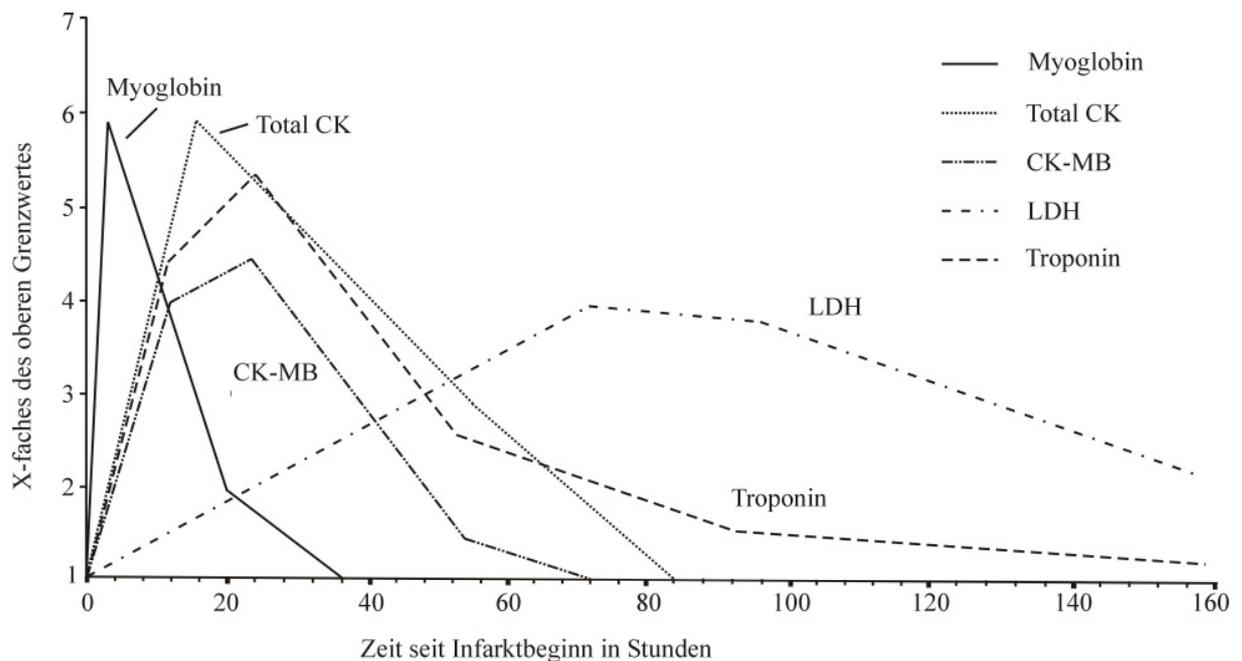
Bei Auftreten eines akuten Koronarsyndroms wurde die Diagnose STEMI gestellt, wenn EKG- Veränderungen im Sinne einer ST- Strecken- Hebung von mindestens 0,1 mV in zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder mindestens 0,2 mV in zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen bei Aufnahme nachweisbar oder durch den vorbehandelnden Arzt beschrieben wurden.

Bei Vorliegen eines Schenkelblockes oder fehlender elektrokardiographischer Daten wurde die Unterscheidung mittels Angiographie vorgenommen. Dabei entsprach ein komplett verschlossenes Infarktgefäß einem STEMI, ein nicht komplett verschlossenes Infarktgefäß wurde als NSTEMI gewertet.

Die Abgrenzung des NSTEMI von der instabilen Angina Pectoris (iAP) wurde auf Grund der kardialen Marker Troponin T und CK- MB vorgenommen. Bei einem Troponin T

größer als $0,1 \mu\text{g/l}$ bei Aufnahme oder im stationären Verlauf wurde die Diagnose NSTEMI gestellt. Stand Troponin T als Marker nicht zur Verfügung, wurde anhand des CK-MB- Verlaufes über die Diagnose entschieden (Abbildung 5).

Abbildung 5 Zeitlicher Verlauf kardialer Marker bei Herzinfarkt



Sollte, trotz der oben beschriebenen Vorgehensweise zur Einteilung in STEMI, NSTEMI und iAP, unter Berücksichtigung aller Daten keine einheitliche Diagnose gestellt werden können, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3 Ausschlusskriterien

Myokardinfarkt nach perkutaner Koronarintervention (PCI)
Takotsubo- Kardiomyopathie
Markeranstieg auf Grund hypertensiver Entgleisung oder akuter Linksherzdekompensation
Instabile Angina Pectoris (iAP) oder Troponin T <0,1 µg/l
Myokarditis
dilatative Kardiomyopathie
Contusio cordis
Rhabdomyolyse
maligne Grunderkrankung
Subarachnoidalblutung
Transitorisch Ischämischen Attacke (TIA)
Multimorbidität

2.2 Datenerhebung

Neben den demographischen Daten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht und dem sich daraus berechnenden BMI ($BMI = \text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2$), wurde das Risikoprofil der Patienten erfasst. Dazu haben als Ausdruck einer bereits vorbestehenden Koronaren Herzkrankheit (KHK) die Angaben über einen vorher stattgefundenen Myokardinfarkt, eine eventuelle koronare Bypassversorgung oder eine Versorgung mittels Stent gehört. Des Weiteren wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, aktueller Nikotinmissbrauch, eine positive Familienanamnese, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus aufgenommen. Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen, wenn eine antihypertensive Therapie im Vorfeld bestand oder dieser anamnestisch bekannt war. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls für den Diabetes mellitus angewandt. Die Hyperlipidämie wurde angenommen bei vorbestehender lipidsenkender Medikation oder bei gesamt Cholesterinwerten größer als 5,2 mmol/l oder Triglyzeridwerten größer als 2,3 mmol/l bei Aufnahme.

Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK) wurden unabhängig von ihrem Krankheitsstadium als Komorbiditäten (14, 122) aufgenommen.

Weiterhin wurde die Dauermedikation zum Zeitpunkt der Aufnahme dokumentiert. Bei Entlassung wurden die Medikamentenklassen erfasst, die nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (44) bevorzugt gegeben werden sollten.

2.3 Herzkatheterdaten

Folgende Parameter wurden im Rahmen der Akutdiagnostik erhoben: die berechnete Ejektionsfraktion (EF in %), systolischer und diastolischer Blutdruck, Koronarstatus und das Infarktgefäß. Dabei wurde lediglich unterschieden zwischen der LAD (left anterior descending coronary artery, Ramus interventrikularis anterior), der LCX (left circumflex artery, Ramus circumflexus), der RCA (right coronary artery, A. coronaria dextra) und einem eventuell vorhandenen Bypassgefäß, unabhängig davon ob das Hauptgefäß oder ein Seitenast betroffen war. Zudem wurde die Art der Koronarintervention erfasst. Unterschieden wurde dabei zwischen einer erfolgreichen oder einer frustranen Intervention, einer Intervention in zweiter Sitzung oder der Indikation für eine akute Bypassversorgung.

Therapeutische Maßnahmen, wie der Einsatz von GPIIb/IIIa- Antagonisten im Rahmen der Untersuchung, der Einsatz eines Defibrillators oder Schrittmachers oder die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei Vorliegen eines kardiogenen Schockes, wurden ebenso erfasst, wie das Vorliegen stattgehabter Reanimationsmaßnahmen.

2.4 Laborchemische Daten

Folgende Parameter wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben: Glukose [mmol/l], C-reaktives Protein [mg/l], Troponin T [μ g/l], CK und CK-MB [U/l], LDH [U/l], Kreatinin [μ mol/l], Leukozytenzahl [μ l], gesamt Cholesterin [mmol/l] mitsamt der HDL- und LDL- Fraktion [mmol/l], Triacylglyceride [mmol/l] und TSH [U/l]. Zusätzlich wurden die maximalen Werte während des stationären Aufenthaltes von Kreatinin, C-reaktivem Protein, CK, CK-MB und LDH dokumentiert, sowie die Verläufe von CK, CK-MB und Troponin T.

Für die Beurteilung der Nierenfunktion wurde die Kreatinin-clearance nach der Cockcroft- Formel (21) berechnet. Bei männlichen Patienten lautet sie wie folgt:

$$\text{Kreatininclearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Lebensalter[Jahre]}) * \text{Gewicht [kg]}}{(0,82 * \text{Kreatinin}[\mu\text{mol/l}])}$$

Bei weiblichen Patienten wird der Divisor der Gleichung mit dem Korrekturfaktor 0,85 multipliziert.

2.5 Zeitliche Daten

Neben den oben erwähnten klinischen Daten wurden auch zeitliche Parameter erfasst. Dazu gehörten, so weit angegeben, der Zeitpunkt des Beschwerdebeginns, die Aufnahmezeit und Anfang und Ende der Herzkatheteruntersuchung.

Zur näheren Klassifizierung von NSTEMI und STEMI erfolgte die zusätzliche „subakut“ Einteilung. Diese bezog sich auf den Status bei Aufnahme ins Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck. Lag ein NSTEMI vor und die Symptome begannen mehr als 24 Stunden vor der Aufnahme, wurde von einem subakuten NSTEMI ausgegangen. War der Symptombeginn nicht bekannt, wurde nach dem Verlauf der Laborparameter CK, CK- MB, Troponin T und LDH entschieden (4, Abbildung 5). Bei Vorliegen eines STEMI wurde als Grenze für einen subakuten Myokardinfarkt ein Symptombeginn von mehr als 12 Stunden vor Einlieferung festgelegt. War der Zeitpunkt nicht bekannt wurde ausgehend von den LDH- Werten bei Aufnahme die Diagnose „subakut“ gestellt. Der Grenzwert war eine Erhöhung der LDH über 250 U/l, sofern keine anderen Gründe für einen Anstieg der LDH sprachen.

2.6 Standardisierte Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erfolgte ein Jahr nach dem Ereignis. Als primärer Endpunkt wurde der Tod gewertet. Ein erneuter Myokardinfarkt, eine Bypassversorgung, eine Herzkatheteruntersuchung auf Grund erneuter Beschwerden und ein Krankenhausaufenthalt wegen Herzrhythmusstörung, Linksherzdekompensation oder weiterer kardialer Gründe wurden als sekundäre Endpunkte erfasst. Weiterhin wurde die aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme eruiert.

Zur Erfassung der Daten wurde ein telefonisches Gespräch mit dem Patienten durchgeführt. War dies nicht möglich, erfolgte die schriftliche Kontaktierung des Patienten oder des Hausarztes (Fragebogen im Anhang). Konnte hierdurch der Verbleib eines Patienten nicht ermittelt werden, erfolgte eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt bezüglich des eventuellen Todestages.

2.7 Bestimmung von ADMA, SDMA und L- Arginin

Die Blutproben zur Bestimmung des ADMA, SDMA und L- Arginin wurden zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung aus der arteriell liegenden Schleuse oder durch periphere Venenpunktion mit schriftlicher Einwilligung des Patienten gewonnen und bis zur Weiterverarbeitung bei 4 °C verwahrt. Innerhalb von 24 Stunden wurden die Serumproben bei Raumtemperatur für 20 Minuten mit 4000 rpm zentrifugiert. Im Anschluss daran wurden sie bei -20 °C bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

Die Messung von ADMA, SDMA und L- Arginin wurde im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, wie bei Schwedhelm und Mitarbeiter (99) beschrieben, durchgeführt. Nachfolgend wird diese Methode näher erläutert.

2.7.1 Prinzip der Methode

ADMA, SDMA und L- Arginin wurden mittels Flüssigkeitschromatographie-Tandem- Massenspektrometrie (liquid chromatographic- tandem mass spectrometry, LC- MS/MS) im Plasma der Patienten bestimmt.

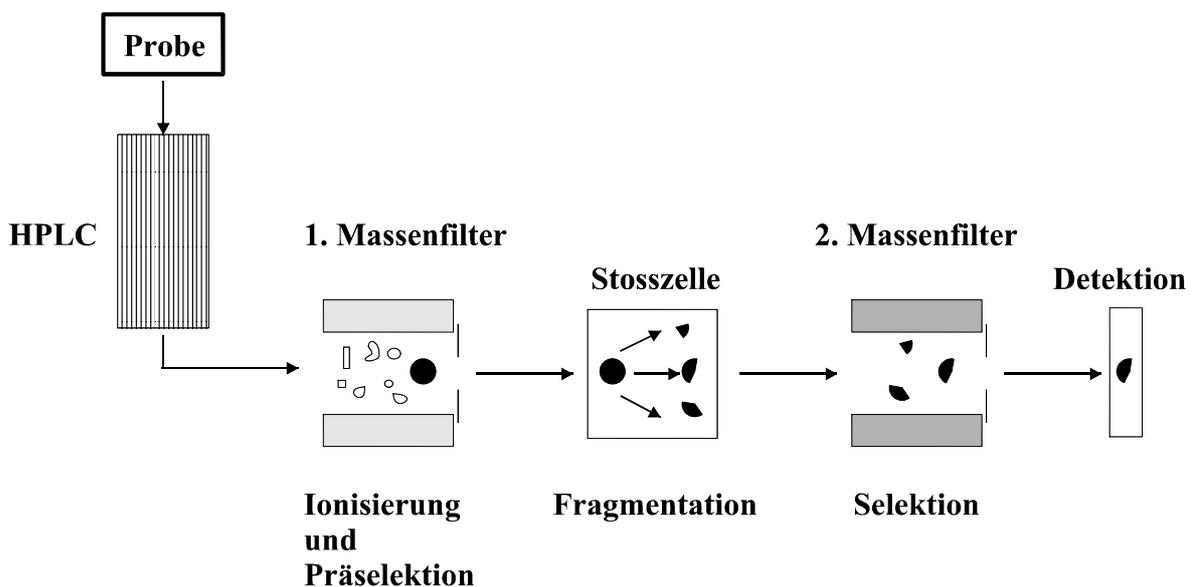
Das Prinzip der Bestimmung mit LC- MS/MS beruht darauf, dass ADMA, SDMA und L- Arginin als Butylester- Derivate gemessen werden. Damit eine Messung vorgenommen werden kann, muss eine entsprechende Probenvorbereitung stattfinden. Diese beinhaltet die Trennung der Analyte von großen Proteinmolekülen und die Derivatisierung.

Die Messung mittels LC- MS/MS geschieht nach folgendem Prinzip (Abbildung 6). Die Flüssigkeitschromatographie (LC) trennt zunächst die relevanten Analyte von größeren Komponenten der Probe entsprechend ihrer Durchlaufzeit. Im ersten Massenfilter erfolgt nun die Ionisierung der Probe und eine konsekutive Präselektion der Analyte. Diese kollidieren im Anschluss daran mit Argonmolekülen in der Stosszelle. Dabei entstehen

spezifische Fragmente, die dann im zweiten Massenfilter abermals selektiert und danach gemessen werden. Der Vorteil dieser Methode liegt in der gleichzeitigen Bestimmung von ADMA, SDMA und L- Arginin.

Die Quantifizierung erfolgt durch den Zusatz der deuterierten internen Standards D6- ADMA und D7- L- Arginin, wobei D6- ADMA als interner Standard für ADMA und SDMA gilt.

Abbildung 6 Schematische Darstellung einer LC- MS/MS- Analyse (liquid chromatographic- tandem mass spectrometry)



HPLC: High- pressure- liquid chromatographie- Pumpe; Details s. Text

2.7.2 Probenvorbereitung

Die Probenvorbereitung besteht im Wesentlichen aus der Proteinpräzipitation und der Derivatisierung der Proben.

Für die Proteinpräzipitation werden MultiScreen 96- Loch- Filterplatten verwendet.

Diese Filterplatten werden im Vorfeld durch die Firma DLD- Labor Hamburg mit den deuterierten internen Standard D6- ADMA und D7- L- Arginin so beschichtet, dass in jedem der 96 Löcher 2 $\mu\text{mol/l}$ D6- ADMA und 40 $\mu\text{mol/l}$ D7- L- Arginin enthalten sind. Die Herstellung des internen D6- ADMA- Standards erfolgt wie bei Albsmeier (3) beschrieben.

Für die Probenvorbereitung wird eine 96-Loch-Filterplatte auf einer 96-Loch-Polypropylenplatte positioniert. In jede Vertiefung werden zunächst 100 µl Methanol vorgelegt. Anschließend werden die Platten gemeinsam 5 Minuten bei Raumtemperatur auf einem Horizontalschüttler (Heidolph, Schwabach, Deutschland) geschüttelt, um den internen Standard von der beschichteten Filterplatte zu lösen.

Als nächstes werden in jede Vertiefung 20 µl je einer Plasmaprobe nach vorherigem Vortexen pipettiert und wie zuvor 5 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Bei diesem Prozedere präzipitieren die in der Probe enthaltenen Proteine. Um die Präzipitate von den Analyten zu trennen, wird die Filterplatte mitsamt Polypropylenplatte mit einer Abdeckplatte verschlossen und 5 Minuten bei 4 °C und 2000 rpm zentrifugiert. Somit ist die Trennung der Analyte von Proteinbestandteilen des Serums abgeschlossen.

Es folgt nun die Derivatisierung der Proben. Zunächst wird hierfür das in der Polypropylenplatte enthaltene Eluat für 30 bis 60 Minuten auf dem Heizblock (Novodirect, Kehl, Deutschland) bei 75 °C getrocknet. Nachdem die Platte abgekühlt ist, werden 100 µl butanolische Salzsäure hinzugefügt, die Platte mit einer Gummiabdeckplatte (Sarstedt) verschlossen und abermals bei 75 °C für 30 Minuten auf dem Heizblock belassen.

Nach Abkühlen und kurzem Zentrifugieren (ca. 1 Minute) wird der Deckel unter dem Abzug entfernt und die Platte zum letzten Mal bei 75 °C für 1 Stunde auf dem Heizblock getrocknet, um das restliche Reagenz verdunsten zu lassen. Im Anschluss erhält jede Polypropylenplatte eine neue Abdeckung und wird bis zur LC-MS/MS-Messung bei -20 °C aufbewahrt. Jede Vertiefung enthält nun in getrockneter Form die in jeder Probe enthaltenen Analyte als Butylester-Derivate.

Neben den Plasmaproben werden auf jeder Platte 12 Proben für eine Kalibrierungskurve und 9 Qualitätskontrollen analysiert, die äquivalent zu den Plasmaproben behandelt werden.

Für die Kalibrierung werden ADMA und SDMA in den Konzentrationen 0 µM, 0,5 µM, 1 µM und 2 µM und L-Arginin in den Konzentrationen 0 µM, 60 µM, 120 µM und 250 µM verwendet (jeweils n=3).

Für die Qualitätskontrollen (jeweils n=3) werden ebenfalls drei verschiedene Konzentrationen (L, M, H) benutzt. Der niedrigen Konzentration (L) entspricht dabei Spenderplasma ohne Zusatz von ADMA, SDMA und L-Arginin. Bei der mittleren Konzentration (M) sind dem Spenderplasma jeweils 0,5 µmol ADMA, SDMA und

100 µmol L- Arginin zugesetzt. Die hohe Konzentration (H) beinhaltet den Zusatz von 1 µmol ADMA, SDMA und 250 µmol L- Arginin.

2.7.3 Messung

Die Messung wird an einem Varian- 1200- L- Triple- Quadrupole- Massenspektrometer mit zwei Varion- ProStar- Model- 210 HPLC- Pumpen durchgeführt.

Die Polypropylenplatte mit den vorbereiteten Proben wird vor der Messung auf Raumtemperatur gebracht. Jeder Probe werden 100 µl einer Lösung zugefügt, bestehend aus 100 ml Methanol/Wasser im Verhältnis 50/50 (v/v) versetzt mit 100 µl Ameisensäure und 50 µl Ammoniak.

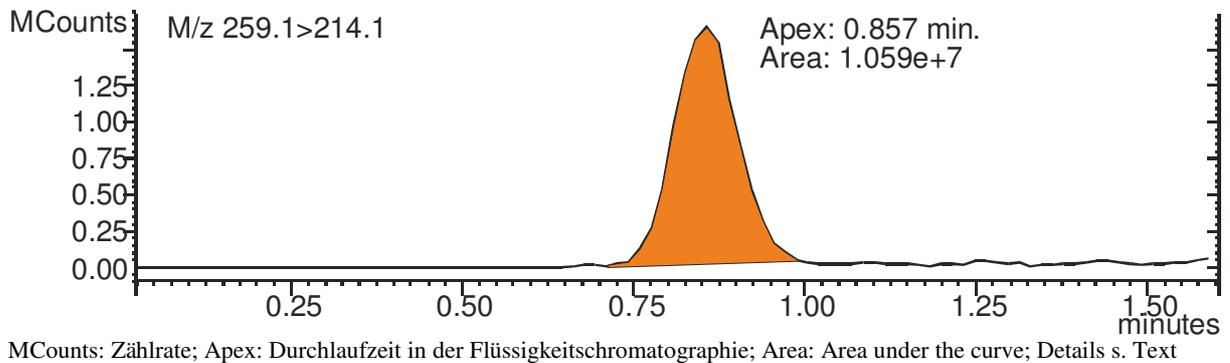
Die Messung beginnt mit der Entnahme von 10 µl einer jeweiligen Probe durch die HPLC- Pumpen. Die genauen Eigenschaften und Einstellungen der HPLC- Pumpen und des Massenspektrometers sind bei Schwedhelm und Mitarbeiter beschrieben (99).

Nach Durchlaufen der Flüssigkeitschromatographie und der beiden Massenfilter erfolgt die simultane Identifizierung und Messung der Analyte anhand der spezifischen Fragmentation (Tabelle 4). Eine beispielhafte Darstellung dieser chromatographischen Messung ist in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 4 Massen/ Ladungs- Verhältnisse (m/z) der Analyte zur Identifikation in der Tandem- Massenspektrometrie

Analyt	Ursprungs- Ion	Fragment- Ion
L- Arginin	231	70
D ₇ - L- Arginin	238	77
ADMA	259	214
SDMA	259	228
D ₆ - ADMA	265	220

Abbildung 7 Chromatogramm einer LC- MS/MS- Analyse (liquid chromatographic-tandem mass spectrometry) einer Plasmaprobe mit Darstellung von ADMA (M/z 259,1>214,1)



2.7.4 Quantifizierung

Zur Quantifizierung der Proben werden die AUC (*Area under the curve*) der Kalibrierungsproben jeweils für ADMA, SDMA und L- Arginin bestimmt. Die sich daraus ergebenden linearen Gleichungen dienen als Standardkurve. Die Bestimmung der Probenkonzentration erfolgt dann nach folgender Formel:

$$\text{Probenkonzentration } (\mu\text{mol/l}) = \frac{\text{AUC Probe}}{\text{AUC IS}} \times \frac{\text{Konzentration IS}(\mu\text{mol/l})}{\text{Steigung Standardkurve}}$$

IS steht dabei für den jeweiligen internen Standard D6- ADMA oder D7- L- Arginin.

2.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 15.0.

Die Beurteilung der Normalverteilung geschah anhand graphischer Histogrammdarstellungen.

Normal verteilte Parameter wurden als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben, bei nicht normal verteilten Parametern erfolgte die Darstellung durch den Median mit 25% und 75% Perzentilen. Bei normal verteilten Parametern erfolgte die univariate Analyse mittels T- Test und ANOVA, bei nicht normal verteilten Parametern wurden der Kruskal- Wallis- H- Test und der Mann- Whitney- U- Test als nicht parametrische Tests verwendet. Der Vergleich nominaler Variablen wurde mit dem

X²- Test oder Fisher´s exaktem Test durchgeführt. Für die Berechnung von Trends wurden der Jonckheere- Terpestra- Test oder die linear- mit- linear Funktion des X²- Testes verwendet. Die univariate Analyse der Überlebenszeit erfolgte mittels Kaplan- Meier- Analyse.

Zur Bestimmung, ob ADMA unabhängig von anderen Faktoren in der Lage ist, den Tod vorherzusagen, wurden zwei Modelle mit einer multivariaten logistischen Regression berechnet. Im Multivariatenmodell I (Modell 1) wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinmissbrauch) analysiert. Zur Beurteilung, ob ADMA eine zusätzliche Aussagekraft zu diesem Modell besitzt, wurde eine lineare Regression der Residuen dieses Modells durchgeführt. Die Stabilität des Modells wurde mittels Zehnfacher- Kreuzvalidierung getestet. Für das explorative Modell wurden dem Multivariatenmodell I zusätzliche prognostisch bedeutsame Faktoren, wie Kreatinin bei Aufnahme, der „subakut“ Status und die Entlassmedikation mit Acetylsalicylsäure, Beta- Blockern und Statinen hinzugefügt (Modell 2). Der Informationszugewinn durch ADMA wurde ebenfalls durch lineare Regression der Residuen des Modell II ermittelt und die Stabilität des Modells in der Zehnfachen- Kreuzvalidierung getestet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Modelle wurde jeweils eine logistische Regression der Modelle 1 und 2 mit ADMA durchgeführt.

Ein p- Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Festlegung des Kollektives

In dem Zeitraum vom 01.06.2005 bis zum 31.07.2006 wurden insgesamt 985 Patienten mit der Diagnose I21 nach der ICD 10 (akuter Myokardinfarkt) in der Medizinischen Klinik II des Universitätskrankenhauses Schleswig- Holstein, Campus Lübeck, behandelt. 411 Patienten wurden in die Studie „Lübecker Register von Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen“ aufgenommen. Von diesen Patienten mussten 77 Personen ausgeschlossen werden. Bei vier Patienten lag zum Aufnahmezeitpunkt eine maligne Erkrankung vor, vier hatten eine Myokarditis, acht Patienten entwickelten lediglich ein Troponin T $<0,1 \mu\text{mol/l}$. Bei neun Patienten wurde die Diagnose Takotsubo- Kardiomyopathie gestellt und bei zehn Patienten erfolgte der Anstieg der kardialen Marker in Folge der Koronarintervention. Ein Patient hatte eine Transitorische Ischämie Attacke und einer hatte eine Subarachnoidalblutung, bei fünf Personen konnte die Diagnose Myokardinfarkt nicht verifiziert werden, 11 Patienten hatten ein positives Troponin T wegen anderer Genese, z. B. Linksherzdekompensation oder hypertensiver Entgleisung. Ebenso waren drei multimorbide Patienten und 21 Patienten ohne Herzinfarkt trotz I21 Diagnose (keine Erhöhung kardialer Marker, instabile Angina Pectoris, Dilatative Kardiomyopathie, Rhabdomyolyse, Contusio cordis) unter den ausgeschlossenen Personen.

3.2 Deskriptive Statistik

Das verbliebene Kollektiv für diese Studie bestand aus 334 Patienten. Die mittlere Konzentration von ADMA im Gesamtkollektiv betrug $0,47 \mu\text{mol/l}$ mit einer Standardabweichung von $0,12 \mu\text{mol/l}$. Die demographischen Daten des Kollektives eingeteilt nach ADMA- Tertilen sind in den Tabellen des Anhangs abgebildet. Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren unterteilt nach ADMA- Tertilen ist in Abbildung 8 dargestellt.

Patienten in der obersten Tertile waren im Vergleich zu Patienten in den beiden anderen Tertilen signifikant älter ($p=0,001$), hatten häufiger eine Niereninsuffizienz ($p=<0,0001$) und damit höhere Kreatinin Werte ($p=0,013$) bei Aufnahme sowie höhere maximale Kreatinin Werte ($p=0,002$) und eine schlechtere glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

($p=0,001$). Patienten in der obersten Tertile erlitten häufiger einen NSTEMI ($p=0,004$), hatten niedrigere Maxima bei CK- ($p=0,041$) und CRP- Spiegeln ($p=0,034$) und erhielten signifikant seltener Clopidogrel als Entlassmedikation ($p=0,014$). Zudem hatten Patienten in der dritten Tertile höhere SDMA- ($p<0,0001$) und Arginin- ($p=0,002$) Werte als Patienten in der ersten oder zweiten Tertile. Parallel dazu nahm der Arginin/ADMA- Quotient mit den Tertilen ab ($p<0,0001$). Bei den weiteren Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tertilen außer dem tendenziell geringeren Anteil von Rauchern in der dritten Tertile (Trend $p=0,049$).

Eine positive Korrelation von ADMA konnte mit dem Alter (Spearman- Rho Korrelationskoeffizient $0,191$, $p=0,0001$), mit Arginin- ($0,182$, $p=0,001$) und SDMA- Werten ($0,522$, $p<0,0001$) gezeigt werden sowie mit den nierenfunktionsassoziierten Parametern Kreatinin bei Aufnahme ($0,205$, $p<0,0001$) und Kreatinin- Maximum ($0,230$, $p<0,0001$). Eine weitere positive Korrelation war zwischen ADMA und der Zeit vom Symptom- bis zum Herzkatheterbeginn festzustellen ($0,153$, $p=0,027$). Mit der berechneten GFR zeigte sich eine negative Korrelation ($-0,199$, $p<0,0001$). Ebenfalls negativ korreliert war ADMA mit der CK bei Aufnahme ($-0,109$, $p=0,048$) und den maximalen CK- Werten ($-0,118$, $p=0,031$).

Korrelation der Parameter untereinander:

Alter - Kreatinin bei Aufnahme ($0,204$, $p<0,0001$)

Alter - Kreatinin Maximum ($0,249$, $p<0,0001$)

Alter - SDMA ($0,448$, $p<0,0001$)

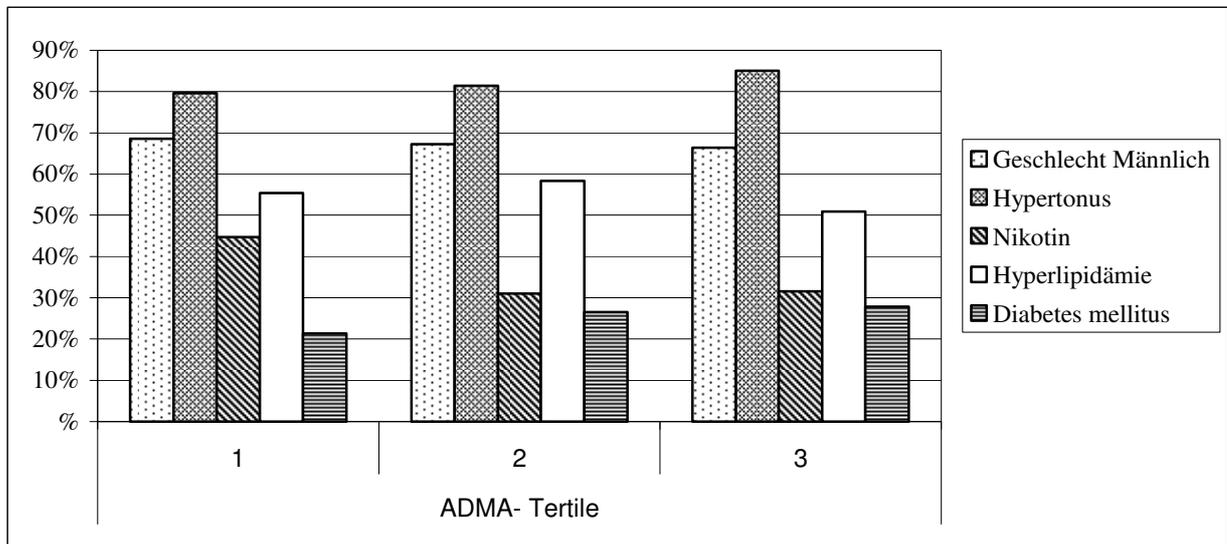
Alter - Arginin ($-0,124$, $p=0,024$)

Alter - Zeit von Symptombeginn bis Herzkatheterbeginn ($0,163$, $p=0,003$)

SDMA - Kreatinin bei Aufnahme ($0,489$, $p<0,0001$)

SDMA - GFR ($0,535$, $p<0,0001$).

Abbildung 8 Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren in % unterteilt nach ADMA- Tertilen



3.3 Nachbeobachtung

Von 24 Patienten konnte keine Nachbeobachtung erhoben werden. Die Überlebensanalyse wurde daher auf die verbliebenen 310 Patienten beschränkt (Nachverfolgungsrate: 92,8%). Die standardisierte Nachbeobachtung wurde im Mittel 374+/-64 Tage nach dem Herzinfarkt durchgeführt. Für die Überlebensanalyse wurden die Ereignisse bis zum 365sten Tag nach dem akuten Myokardinfarkt verwendet. Innerhalb der einjährigen Nachbeobachtung verstarben 24 Patienten. Der Median bis zum Tod betrug 46 Tage (25./75. Perzentile: 17- 146 Tage).

3.4 ADMA und Tod

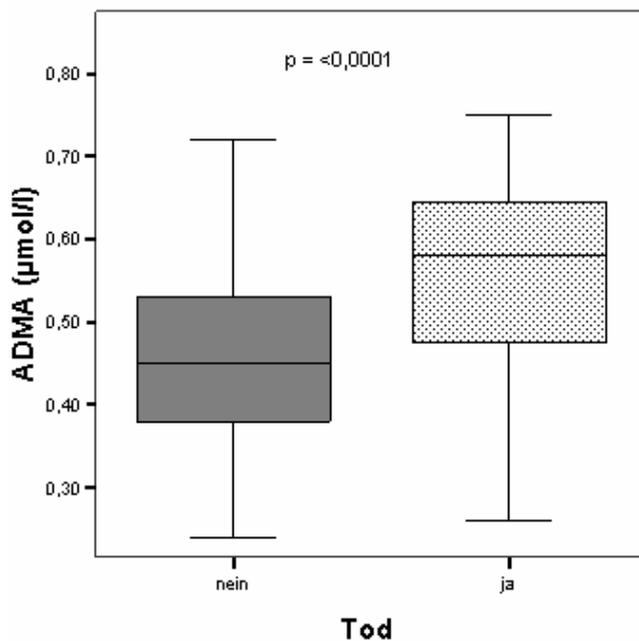
Die ADMA- und SDMA- Werte von Patienten, die innerhalb eines Jahres verstarben, waren signifikant höher als bei Patienten, die überlebten (Abbildung 9, Abbildung 10). Die Arginin- Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Abbildung 11). Die Mittelwerte +/- Standardabweichungen bzw. Mediane mit 25./75. Perzentilen der Verstorbenen gegenüber den Überlebenden betragen für ADMA 0,55+/-0,12 vs. 0,46+/-0,11 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$), für SDMA 0,55 (0,36-0,73) vs. 0,35 (0,28-0,44) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$) und 73+/-28 $\mu\text{mol/l}$ vs. 69+/-17 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,540$) für Arginin. Der

Arginin/ADMA- Quotient war $136,6 \pm 57,2$ bei Patienten die im Verlauf verstarben und $158,1 \pm 49,4$ bei Patienten die überlebten ($p=0,044$) (Abbildung 12).

Unterteilt nach ADMA- Tertilen ereigneten sich drei Todesfälle in der ersten und sechs in der zweiten Tertile, 15 Patienten aus der dritten Tertile verstarben im Verlauf eines Jahres ($X^2: p=0,009$; linear- mit- linear: $p=0,003$). Dies zeigt sich auch in der Kaplan- Meier- Analyse (log Rank- Test: $p=0,008$) (Abbildung 13).

In der logistischen Regression konnte für einen ADMA- Anstieg um $0,1 \mu\text{mol/l}$ eine Odds Ratio (OR) von 1,92 ($p < 0,0001$) gezeigt werden.

Abbildung 9 Asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr



Dargestellt ist ein Standard- Boxplot mit Minimum, 1. Quartile, Median, 3. Quartile und Maximum

Abbildung 10 Symmetrische Dimethylarginin (SDMA) Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr

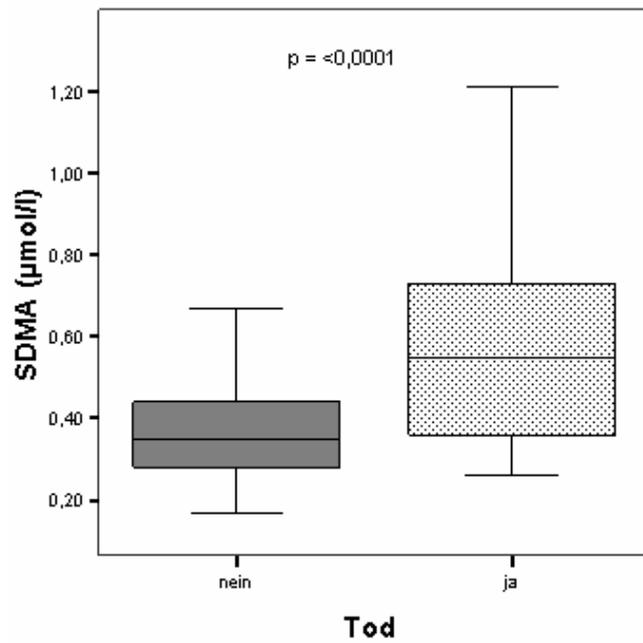
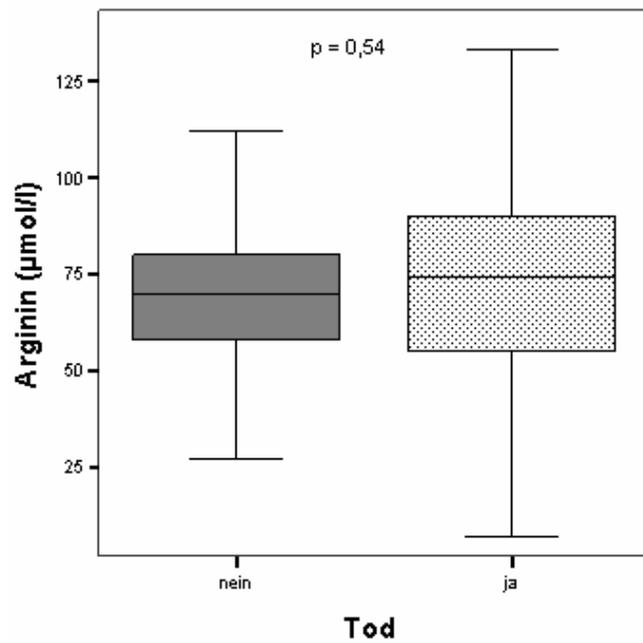
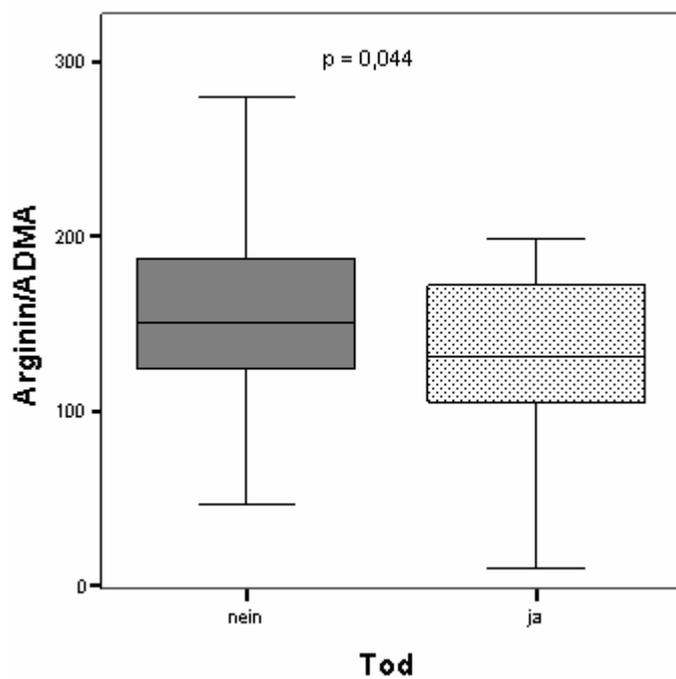


Abbildung 11 Arginin Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr



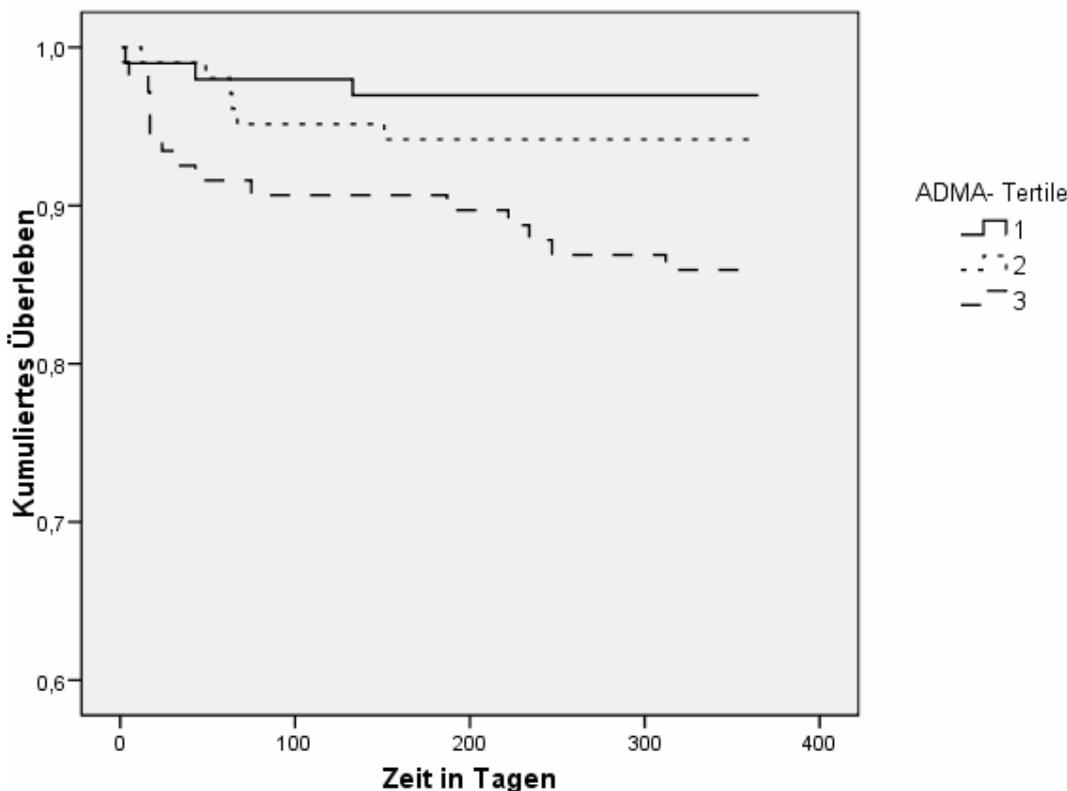
Dargestellt sind ein Standard- Boxplot mit Minimum, 1. Quartile, Median, 3. Quartile und Maximum

Abbildung 12 Arginin/Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr



Dargestellt ist ein Standard- Boxplot mit Minimum, 1. Quartile, Median, 3. Quartile und Maximum

Abbildung 13 Kaplan- Meier Überlebensanalyse von ADMA- Tertilen bezogen auf das Überleben nach einem Jahr



3.5 Unabhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren (Modell 1)

Um zu zeigen, dass ADMA unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Tod assoziiert ist, wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell erstellt (Modell 1). Die hierin eingefügten Parameter waren Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinmissbrauch und Hyperlipidämie. Die Odds Ratios (OR) der einzelnen Parameter sind in Tabelle 5 dargestellt. Die zusätzliche Aussagekraft von ADMA zu diesem Modell wurde durch lineare Regression der Residuen des Modells 1 ermittelt. Hierbei war ADMA mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. Dies konnte in der Zehnfachen-Kreuzvalidierung bestätigt werden (ADMA war zehnmals signifikant). In der logistischen Regression mit Modell 1 und ADMA war ein Anstieg von ADMA um 0,1 µmol/l mit einem 1,62-fach erhöhtem Risiko zu versterben assoziiert (p=0,026).

Tabelle 5 Prognostische Bedeutung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Herzinfarkt

Modell 1

	p- Wert.	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall für Odds Ratio	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	<0,0001	1,12	1,06	1,18
Geschlecht (männlich)	0,226	0,55	0,21	1,46
Arterielle Hypertonie	0,161	0,42	0,13	1,41
Nikotinmissbrauch	0,214	2,06	0,66	6,43
Hyperlipidämie	0,866	1,08	0,44	2,66
Diabetes mellitus	0,009	3,37	1,35	8,42

3.6 Exploratives Modell (Modell 2)

Das Modell 1 war nur unzureichend als prognostisch relevantes Modell geeignet (Hosmer- Lemeshow- Test: $p=0,037$). Mit 24 Todesfällen im Verlauf eines Jahres war die Möglichkeit eines umfassend prognostischen Risikomodells nicht möglich (53). Exemplarisch wurden zu Modell 1 einige prognostisch bedeutsame Faktoren wie Kreatinin bei Aufnahme, der Status „subakut“ sowie die Entlassmedikation mit Beta- Blockern, Statinen und Acetylsalicylsäure hinzugefügt (Modell 2). Die Odds Ratios sind in Tabelle 6 dargestellt. Für den Faktor Entlassmedikation war die Referenzgruppe die Patientengruppe, die die jeweilige Medikation erhalten hatte. Die dargestellten Odds Ratios bezeichnen also das Risiko, wenn die jeweilige Medikamentenklasse nicht gegeben wurde. In der linearen Regression der Residuen war ADMA mit $p=0,031$ ebenfalls signifikant. In der Zehnfachen- Kreuzvalidierung wurde dies in sechs von zehn Fällen ebenso gefunden. Die logistische Regression mit Modell 2 und ADMA ergab für einen ADMA- Anstieg von $0,1 \mu\text{mol/l}$ eine Risikoerhöhung um das 1,77- fache ($p=0,011$).

Tabelle 6 Prognostische Bedeutung weiterer Faktoren bei Herzinfarkt**Modell 2**

	p- Wert	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall für Odds Ratio	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Modell 1	<0,0001	2.249,55	30,17	167.749,21
Entlassmedikation mit ASS	0,774	1,37	0,16	11,91
Entlassmedikation mit Statin	0,022	5,76	1,29	25,73
Entlassmedikation mit Beta- Blocker	0,267	3,17	0,41	24,33
Subakut	0,030	3,33	1,12	9,92
Kreatinin bei Aufnahme	0,006	1,01	1,002	1,012

ASS: Acetylsalicylsäure

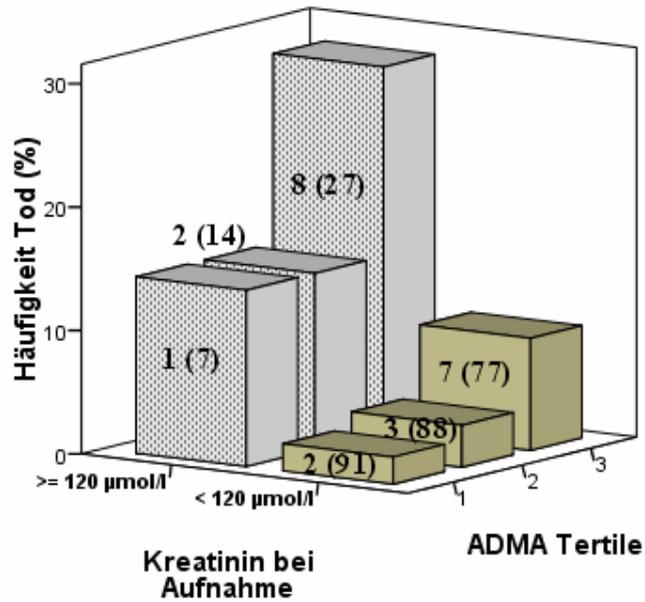
3.7 Untergruppenanalyse

Eine Untergruppenanalyse war für die Entlassmedikation mit Statinen auf Grund zu geringer Untergruppengröße nicht ausführbar. Die Analyse nach Unterteilung in ADMA- Tertile und dem „subakut“ Status zeigte zunehmende Ereignisraten mit steigender ADMA- Tertile (Abbildung 15).

Die Untergruppenanalyse für ADMA- Tertile und die Kreatininwerte erfolgte entsprechend der Kategorisierung der Kreatininwerte nach Erreichen des Grenzwertes von 120 µmol/l. In Abbildung 14 ist dargestellt, dass mit den ADMA- Tertilen steigende Ereignisraten verbunden sind. Patienten mit einem Kreatinin bei Aufnahme >120 µmol/l und ADMA- Werten in der dritten Tertile starben nach dieser Unterteilung am häufigsten (29,6%).

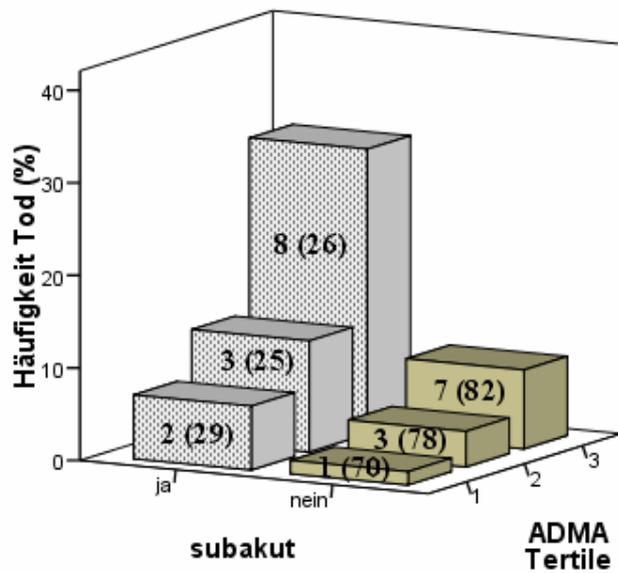
Beide Untergruppenanalysen waren im X²- Test mit einem p kleiner als 0,0001 signifikant.

Abbildung 14 Letalität in Abhängigkeit von Kreatinin bei Aufnahme und ADMA-Tertilen



Anzahl der Gestorbenen im Verhältnis zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe in Klammern

Abbildung 15 Letalität in Abhängigkeit vom Status „subakut“ und ADMA-Tertilen



Anzahl der Gestorbenen im Verhältnis zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe in Klammern

4 Diskussion

ADMA ist ein endogener Inhibitor der NO- Synthese und wird daher mit Prozessen wie der endothelialen Dysfunktion und der Arteriosklerosebildung in Verbindung gebracht. Eine Assoziation besteht auch zwischen ADMA und diversen kardiovaskulären Risikofaktoren. Schnabel (96) und Schulze (97) können zudem zeigen, dass ADMA ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist, unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Sie können nachweisen, dass gesunde Personen mit hohen ADMA- Spiegeln ein höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis haben. Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit sind hohe ADMA- Spiegel prädiktiv für das Eintreten eines Herzinfarktes oder des kardiovaskulären Todes.

Das Ziel der vorliegenden Studie war, diesen Zusammenhang zwischen ADMA und der Mortalität für Patienten mit akutem Myokardinfarkt nachzuweisen.

Folgende Hauptergebnisse konnten dabei erzielt werden:

1. ADMA ist bei Patienten mit einem Herzinfarkt prognostisch relevant für den Tod im 1- Jahresverlauf.
2. ADMA ist unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Tod im 1- Jahresverlauf assoziiert.
3. ADMA ist weiterhin unabhängig von Faktoren, die die Prognose nach einem Herzinfarkt beeinflussen, mit dem Tod im 1- Jahresverlauf assoziiert.

4.1 ADMA und Mortalität

Bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ist ADMA, unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, mit dem Tod im 1- Jahresverlauf assoziiert. Im aufgestellten multivariaten Modell 1 und ADMA ist ein ADMA- Anstieg von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ mit einem 1,62- fach höherem Risiko zu versterben verbunden.

Mit diesem Ergebnis können die oben genannten Studien von Schnabel (96) und Schulze (97) um das Kollektiv der Herzinfarktpatienten erweitert werden.

Parallel zu unserer Studie haben Zeller und Mitarbeiter (128) ebenfalls nachgewiesen, dass ADMA bei Herzinfarktpatienten, unabhängig vom GRACE- Score (bestehend aus Alter, Killip Klassifikation, ST- Strecken- Abweichung, Herzstillstand, Kreatinin und kardiale

Marker bei Aufnahme, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck), mit dem Tod im 1-Jahresverlauf assoziiert ist. Damit wird die Bedeutsamkeit von ADMA im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen weiter untermauert (9, 12, 24). ADMA dient als prognostischer Faktor bei einer Vielzahl von Patientengruppen. Angefangen bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risikoprofil (97), bis zu Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erleiden.

4.1.1 Pathophysiologische Überlegungen

Die Frage, die sich aus dieser Studie und den Ergebnissen von Zeller (128) ergibt, ist, warum ADMA mit der Prognose nach einem akuten Myokardinfarkt zusammenhängt.

Von seiner Pathophysiologie her könnte ADMA an prognostisch bedeutsamen Vorgängen beim Herzinfarkt beteiligt sein. Entscheidend für Morbidität und Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt ist die Wiederherstellung der Perfusion im infarzierten Areal auf epikardialer und myokardialer Ebene (4, 7). In ca. 30 % der Fälle kann jedoch nach Wiedereröffnung der Gefäße das sogenannte No- Reflow Phänomen beobachtet werden (32). Hierbei stellt sich trotz offener epikardialer Gefäße keine adäquate myokardiale Perfusion ein. Dieses Phänomen ist vergesellschaftet mit einer schlechteren Prognose bestehend aus geringerer Erholung der linksventrikulären Funktion, vermehrtem Auftreten einer Herzinsuffizienz und erhöhter Inzidenz von Todesfällen (7).

Das No- Reflow Phänomen wird als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung verstanden und die Ursachen hierfür sind vielfältig. Neben Faktoren wie der Mikroembolisation und ischämischen Gewebeschäden (69), trägt auch die Schädigung des Gewebes durch die Reperfusion, der so genannte vaskuläre Reperfusionsschaden (52), zu diesem Phänomen bei.

Der vaskuläre Reperfusionsschaden geht unter anderem einher mit vermehrter Leukozytenadhäsion, mit nachfolgender Inflammation und vermehrter Plättchenaggregation. Diese Prozesse lassen sich zurückführen auf eine Störung der NO- Verfügbarkeit (Abbildung 4). Unabhängig von einer Ischämie/ Reperfusionssituation, ist ADMA mit jedem dieser Prozesse assoziiert worden (19, 16, 24). Zudem ist von Stühlinger (108) an Mäuseherzen bereits nachgewiesen worden, dass ADMA während der Reperfusion lokal erhöht ist und die damit verbundene NO- Synthasehemmung zu

vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen und gesteigerter Leukozytenaktivität führt.

Eine gestörte Mikrozirkulation kann nicht nur als Folge einer Ischämie oder Reperfusion sondern auch als Ursache dieser verstanden werden.

Damit verbunden ist das Konzept der Herzinfarktentstehung. Es gibt zwei theoretische Modelle. Zum einen kann es durch eine Plaqueinstabilität zur Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombusbildung kommen. Dieser kann dann zum Verschluss eines epikardialen Gefäßes (70) führen und nach Wiedereröffnung entsteht eine myokardiale Perfusionsstörung (s. No- Reflow Phänomen). Lerman und Mitarbeiter (69) diskutieren dem gegenüber, dass eine präexistente Mikrozirkulationsstörung, auf dem Boden einer endothelialen Dysfunktion, zu einer Blutflussverlangsamung führt und damit der Entstehung eines Thrombus zu Grunde liegen kann. Bei beiden Betrachtungsweisen spielt die endotheliale Dysfunktion eine entscheidende Rolle. Mit ihren proinflammatorisch, proliferativ und prokoagulatorischen Eigenschaften beeinflusst sie die Formation und Stabilität von arteriosklerotischen Plaques (43) oder die Blutflussgeschwindigkeit in den Koronargefäßen (69).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die verminderte NO- Synthese ein zentraler Bestandteil der endothelialen Dysfunktion, Damit würde auch ADMA, als Inhibitor derselben, seine Rolle in der Pathogenese eines akuten Koronarsyndroms bekommen.

Nimmt man die endotheliale Dysfunktion als Grundlage für die Entstehung einer Arteriosklerose und eines Herzinfarktes, so wäre sie auch eine Erklärung für die durchgehende prognostische Bedeutsamkeit von ADMA. Bei gesunden Probanden (76) mit erhöhten ADMA- Spiegel n würde somit die Entstehung einer Arteriosklerose gefördert. Bei Patienten, die bereits eine KHK haben (83), könnten erhöhte ADMA- Spiegel zur Entstehung eines akuten Myokardinfarktes beitragen und schließlich bei Herzinfarktpatienten die prognostisch ungünstige Mikrozirkulationsstörung bedingen, die schließlich zum gehäuften Auftreten des Todes führt.

Die Studie von Colonna und Mitarbeiter (26) unterstützt die Theorie, dass im Vorfeld eines akuten Myokardinfarktes erhöhte ADMA- Werte mitverantwortlich sind für eine Mikrozirkulationsstörung. Sie haben an Rattenherzen gezeigt, dass erhöhte ADMA- Werte vor einer Ischämie/ Reperfusionssituation die post- ischämische ventrikuläre Dysfunktion

verstärken und zu einer vermehrten Freisetzung von CK und LDH, als Parameter der Infarktgröße, führen können.

4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 1)

ADMA ist mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Einige dieser sind zudem wichtig für die Prognose nach einem Herzinfarkt. Daher ist die Beurteilung der prognostischen Aussagefähigkeit von ADMA im Zusammenhang mit diesen Faktoren unerlässlich. Im vorgestellten multivariaten Modell 1 ist ADMA unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Tod im 1- Jahresverlauf assoziiert. Die näheren Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren, der Prognose nach einem Myokardinfarkt und ADMA werden im Folgenden diskutiert.

4.2.1 Alter

Das Alter ist ein wesentlicher Faktor für das Überleben nach einem Herzinfarkt. Je älter ein Mensch zum Zeitpunkt eines Herzinfarktes ist, desto größer ist das Risiko in der Folge zu versterben. Dies zeigt auch das multivariate Modell 1, in dem das Alter signifikant mit dem Tod assoziiert ist (OR 1,12). Eine mögliche Erklärung ist, dass ältere Menschen häufiger komorbide sind und gehäuft Komplikationen im Zusammenhang mit einem Herzinfarkt (94) erleiden.

Der Zusammenhang zwischen Alter und ADMA ist vielfach beschrieben. Nicht nur in gesunden Kollektiven steigen mit dem Alter die ADMA- Werte (57, 68, 76, 85, 98), auch bei vielen Studien an Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen kann ein positiver Zusammenhang von ADMA und dem Alter gefunden werden (59, 83, 128). Im untersuchten Kollektiv zeigt sich ebenfalls mit steigender ADMA- Tertile ein Ansteigen des durchschnittlichen Alters der Patienten (Tabelle 7) sowie eine signifikante Korrelation beider Parameter (0,191, $p=0,0001$).

Obwohl vielfach beschrieben, ist die Pathophysiologie des Zusammenhanges zwischen ADMA und dem Alter noch weitgehend unklar. Kielstein (57) und Xiong (126) diskutieren diesbezüglich eine mit dem Alter verbundene verringerte Aktivität des abbauenden

Enzyms (DDAH). Dies sei bedingt entweder durch Involution DDAH- haltigen Gewebes, oder durch Veränderungen im Metabolismus und damit verbundener funktioneller Hemmung der DDAH.

4.2.2 Diabetes mellitus

Patienten mit einem Diabetes mellitus überleben einen Myokardinfarkt seltener als Patienten ohne diese Erkrankung (106). Dieses lässt sich auch im untersuchten Kollektiv nachweisen, in dem das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einem höheren Risiko zu versterben verbunden ist (Tabelle 5). Eine Erklärung für diesen Umstand ist, wie auch beim Alter, das gehäufte Auftreten von Komorbiditäten und Komplikationen in Zusammenhang mit einem Herzinfarkt (39).

Die Prävalenz des Diabetes mellitus in diesem Kollektiv ist in den unterschiedlichen ADMA- Tertilen nicht signifikant verschieden (Tabelle 8). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Zeller (128) und Lu (74) überein. Im Gegensatz dazu beschreiben andere Autoren (1, 83, 96) höhere ADMA- Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz unserer Ergebnisse gegenüber den Studien, die den Diabetes mellitus als alleinige Erkrankung untersucht haben, ist der Einfluss exogener Faktoren. In den meisten Studien, bei denen höhere ADMA- Spiegel bei Diabetes mellitus gefunden worden sind, erfolgte die Blutabnahme im nüchternen Zustand. Dies ist ein Aspekt, von dem bei Patienten mit akuten koronaren Ereignissen nicht ausgegangen werden kann. Es ist gezeigt worden, dass der ADMA- Spiegel durch eine fettreiche Nahrungsaufnahme (36) innerhalb weniger Stunden verdoppelt werden kann. Ein weiterer Aspekt ist der ADMA- senkende Einfluss einiger Medikamente zur Behandlung eines Diabetes mellitus. Sowohl für Metformin (6) als auch für Insulin (82) ist dies nachgewiesen.

Die pathophysiologischen Zusammenhänge von ADMA und dem Diabetes mellitus sind noch nicht vollständig verstanden. Zum einen kann an Mäusen nachgewiesen werden, dass es durch eine Hyperglykämie zur Hemmung der DDAH, dem ADMA abbauenden Enzym, kommt, welches zu erhöhten ADMA- Werten führt (71). Zum anderen trägt ADMA durch

eine verminderte NO- Synthese zur Entwicklung einer Insulinresistenz und damit eines Diabetes mellitus bei (113).

4.2.3 Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechtes auf die Prognose nach einem Herzinfarkt wird kontrovers diskutiert. Zum einen werden Unterschiede der Mortalitätsraten zu Ungunsten der Frauen (119) beschrieben. Andere berichten, dass diese Unterschiede mit höherem Alter und zunehmender Adjustierung für das weitere Risikoprofil abnehmen (118).

Das Geschlecht hat in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die Prognose (Tabelle 5). Die oben genannten Erklärungsansätze sind auch auf unser Studienkollektiv anwendbar, da unsere Patienten im Mittel 66+/-12,5 Jahre alt sind und das endgültige Modell die meisten kardiovaskulären Risikofaktoren beinhaltet.

Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den ADMA- Tertilen können wir nicht nachweisen (Tabelle 8). Dies ist konkordant mit den Ergebnissen bei Patienten mit KHK von Schnabel (96), Patienten mit akutem Myokardinfarkt von Zeller (128) und Patienten mit einem Schlaganfall (127), in denen ebenfalls kein Zusammenhang zwischen ADMA und dem Geschlecht gefunden werden kann.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen beschreiben Meinitzer (83) und Schulze (98) höhere ADMA-Spiegel bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist der geringe Unterschied in der Höhe des ADMA- Spiegels, welcher im Rahmen ausgeprägter Risikoprofile eventuell nicht hervortreten kann.

4.2.4 Arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie

Die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie sind klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, die zum Auftreten eines akuten Myokardinfarktes prädisponieren. Beim Vorliegen eines Herzinfarktes sind sie zwar prognostisch relevant (42, 89) treten gegenüber anderen Prognosefaktoren jedoch in den Hintergrund (8, 107). In unserer Studie sind beide Faktoren nicht mit dem Tod assoziiert (Tabelle 5), wie auch andere Autoren (96, 97) festgestellt haben.

Neben der genannten untergeordneten Rolle als Prognosefaktoren, könnte auch die Definition der Parameter ein Grund dafür sein. Außer dem Vorliegen einer unbehandelten arteriellen Hypertonie oder Hyperlipidämie wurden auch Patienten erfasst, die eine antihypertensive oder lipidsenkende Medikation bekamen. Hiermit verbunden ist eine Reduktion des Risikos, nach einem Herzinfarkt zu versterben, im Vergleich zum erhöhten Risiko bei Vorliegen der unbehandelten Risikofaktoren (42, 47, 106).

In der Betrachtung als einzelne Risikofaktoren sind sowohl bei der arteriellen Hypertonie als auch bei der Hyperlipidämie erhöhte ADMA- Spiegel nachgewiesen worden (15, 75, 92, 111). Die Ergebnisse der großen Studienkollektive zeigen hingegen keinen Unterschied zwischen den ADMA- Tertilen bezüglich der Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie oder der Hyperlipidämie (83, 96, 97, 128). Die vorliegenden Ergebnisse reihen sich somit in die Ergebnisse der großen Studienkollektive ein (Tabelle 8). Eine Begründung für diese Ergebnisse könnte die oben genannte Definition der Parameter sein. Hierin eingeschlossen ist die Tatsache, dass eine antihypertensive und lipidsenkende Therapie mit verminderten ADMA- Spiegeln assoziiert worden ist (6).

Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen ADMA und dem jeweiligen Risikofaktor stellen sich, wie folgt, dar:

Bei der Hyperlipidämie kann in vitro nachgewiesen werden, dass die DDAH durch Lipide gehemmt wird und somit den ADMA- Spiegel steigen lässt (11, 48). Damit ist in vivo eine endotheliale Dysfunktion verbunden (15), die wiederum mit einer erhöhten Sterblichkeit verknüpft ist. Daher könnte ADMA ein Vermittler der erhöhten Mortalität bei Hyperlipidämie sein.

Die Beziehung zwischen der arteriellen Hypertonie und ADMA ist anders zu sehen. Patienten mit arterieller Hypertonie haben erhöhte ADMA- Werte im Vergleich zu Patienten ohne diese (111). Viel entscheidender ist jedoch, dass eine intravenöse Applikation von ADMA zu einem passageren Blutdruckanstieg (2, 46) führt. Daher wird vermutet, dass erhöhte ADMA- Spiegel einer arteriellen Hypertonie zu Grunde liegen und damit nicht nur als Vermittler, wie bei der Hyperlipidämie, sondern als Ursache einer erhöhten Mortalität zu bewerten sind.

4.2.5 Nikotinmissbrauch

Der Nikotinmissbrauch, als kardiovaskulärer Risikofaktor, erhöht die Wahrscheinlichkeit einen Herzinfarkt zu erleiden. Im akuten Myokardinfarkt selbst hat der Raucherstatus jedoch keinen prognostischen Aussagewert (5). Dies zeigen auch die vorliegenden Ergebnisse (Tabelle 5), wo kein Zusammenhang zwischen dem Nikotinstatus und dem Tod besteht.

Tendenziell nimmt der Anteil der Raucher mit Höhe der ADMA- Tertile ab (Tabelle 8). Dieses Phänomen kann durch das gehäufte Auftreten von NSTEMI- Patienten in der dritten Tertile erklärt werden (Tabelle 15). NSTEMI- Patienten sind oftmals älter. Damit verbunden ist eine Veränderung des Risikoprofils mit häufiger auftretendem Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie und abnehmender Prävalenz eines Nikotinmissbrauchs (94).

Der direkte Zusammenhang zwischen ADMA und Nikotin wird kontrovers diskutiert. Bei Maas (76) ist ADMA in einem gesunden Kollektiv bei Rauchern niedriger, bei Lu (74) sind in der mittleren ADMA- Tertile am meisten Raucher vertreten und Schnabel (96) zeigt, dass bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung Raucher und ehemalige Raucher signifikant höhere ADMA- Spiegel haben als Patienten, die nie geraucht haben. In einer Hochrisikogruppe männlicher, älterer Patienten haben Raucher wiederum signifikant niedrigere ADMA- Spiegel (33). Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, dass unter klinischen Bedingungen ein Zusammenhang zwischen Nikotin und ADMA nicht direkt nachzuweisen ist und die unterschiedlichen Strukturen der Kollektive sicherlich in die Ergebnisse einfließen.

4.3 Exploratives Modell (Modell 2)

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ermöglichen in Bewertungssystemen wie dem Framingham- oder PROCAM- Score die Erfassung des Risikoprofils eines Patienten und die sich daraus ergebende Wahrscheinlichkeit eines ersten kardiovaskulären Ereignisses. Die Prognose nach einem Herzinfarkt hängt jedoch von weiteren Faktoren ab, wie z. B. dem Reperfusionserfolg oder dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Daher hat sich für uns zusätzlich die Frage gestellt, ob ADMA unabhängig von bekannten, die

Prognose beeinflussenden, Parametern mit dem Tod im 1- Jahresverlauf nach einem Herzinfarkt assoziiert ist.

Die Ergebnisse des explorativen Modells (Modell 2) weisen darauf hin, dass ADMA auch unabhängig von der Entlassmedikation, Nierenfunktion und dem „subakut“ Status relevant für die Prognose nach einem Herzinfarkt ist. Zeller und Mitarbeiter (128) haben parallel zu unserer Studie nachgewiesen, dass ADMA unabhängig vom GRACE- Score mit dem Tod im 1- Jahresverlauf assoziiert ist.

4.3.1 Entlassmedikation

Die Entlassmedikation trägt wesentlich zur Langzeitprognose nach einem Herzinfarkt bei. Acetylsalicylsäure, Beta- Blocker und Statine sind Medikamentklassen mit IA- und IB- Empfehlung der Leitlinien der Fachgesellschaften nach einem akuten Myokardinfarkt (17, 27). In unserem Kollektiv kann nur für Statine nachgewiesen werden, dass eine fehlende Medikation mit einem erhöhten Risiko zu versterben assoziiert ist (Tabelle 6). Der entsprechend fehlende Nachweis für Acetylsalicylsäure und Beta- Blocker kann unterschiedliche Ursachen haben. Zum einen handelt es sich um ein eher kleines Kollektiv, welches durch den Wegfall der im Krankenhaus Verstorbenen in der Fall- und Ereigniszahl noch zusätzlich reduziert worden ist. Zum anderen bekamen Patienten, die keine Acetylsalicylsäure als Entlassmedikation erhielten, oftmals eine anderweitige Antikoagulation z. B. mit Phenprocumonpräparaten. Dies galt auch für die Versorgung mit Beta- Blockern, wo häufig eine alternative Behandlung mit Kalziumkanal- Antagonisten erfolgte. Diese Behandlungen sind selber mit einer verbesserten Prognose gegenüber einer Nicht- Behandlung verbunden (17, 27) und können somit erklären, dass eine fehlende Entlassmedikation mit Acetylsalicylsäure und Beta- Blockern kein erhöhtes Risiko zu versterben bedeuten.

Die Blutentnahme zur Bestimmung der ADMA- Werte fand vor Gabe der Entlassmedikation statt, so dass eine Interaktion von ADMA- Spiegeln und der Entlassmedikation erwartungsgemäß nicht gegeben ist (Tabelle 2).

Bislang ist es kein therapeutisches Ziel gewesen ADMA zu senken. Entsprechend existiert noch kein medikamentöser Ansatz, um ADMA- Spiegel direkt in vivo zu beeinflussen. Bisherige Studien zeigen jedoch, dass einige Substanzklassen, wie ACE- Hemmer, in der Lage sind, ADMA- Spiegel zu verringern (6).

4.3.2 Nierenfunktion

Sowohl in der allgemeinen Bevölkerung als auch in Risikokollektiven erhöht das Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (81). Dieser Zusammenhang wird mit zunehmender Niereninsuffizienz deutlicher, so dass bei terminal niereninsuffizienten Patienten kardiovaskuläre Ereignisse zu den häufigsten Todesursachen gehören (51). Im akuten Herzinfarkt ist eine eingeschränkte Nierenfunktion ebenfalls von prognostischer Bedeutung. Sowohl die Mortalität im Krankenhaus (37) als auch die Ereignisrate im Langzeitverlauf (84) steigen mit abnehmender Nierenfunktion. Dies stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen überein (Tabelle 6). Höhere Kreatininwerte bei Aufnahme gehen mit einem erhöhten Risiko im 1- Jahresverlauf zu versterben einher. Dabei wird das Kreatinin bei Aufnahme in dieser Studie zur Bewertung der Nierenfunktion herangezogen.

Der Zusammenhang zwischen ADMA und der Nierenfunktion ist seit 1992 bekannt als Vallance und Mitarbeiter entdeckt haben, dass bei terminal niereninsuffizienten Patienten die ADMA- Werte im Vergleich zu „gesunden Kontrollen“ 8- fach erhöht waren (122). Dies kann im Anschluss in anderen Studien bestätigt werden (10, 55, 56).

Die vorliegenden Ergebnisse stehen also im Einklang mit den oben genannten Studien. Sowohl in den Korrelationen als auch in den univariaten Analysen ist ADMA mit Parametern einer eingeschränkten Nierenfunktion (hohes Kreatinin bei Aufnahme, hohes maximales Kreatinin und erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate) assoziiert (Tabelle 10, Tabelle 13).

Um zu zeigen, dass ADMA nicht nur auf Grund seiner Assoziation mit der Nierenfunktion prognostische Bedeutung hat, ist die probatorische Untergruppenanalyse mit einer Unterteilung nach dem Kreatininingrenzwert von 120 $\mu\text{mol/l}$ und den ADMA- Tertilen vorgenommen worden (Abbildung 14). Hier zeigt sich, dass bei einer Unterteilung nach

dem Kreatiningsgrenzwert von 120 $\mu\text{mol/l}$, was einer leichten Nierenfunktionsstörung entspricht, in beiden Gruppen mit den ADMA- Tertilen steigende Ereignisraten verbunden sind.

Daraus lässt sich schließen, dass ADMA unabhängig von der Nierenfunktion mit der Prognose nach einem Herzinfarkt verbunden ist. Für Kollektive von terminal niereninsuffizienten Patienten (ohne akutes kardiovaskuläres Ereignis) ist die prognostische Bedeutung von ADMA bereits nachgewiesen (80, 130). Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass dies auch bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion gilt, und somit eine Erweiterung der zitierten Studien wäre.

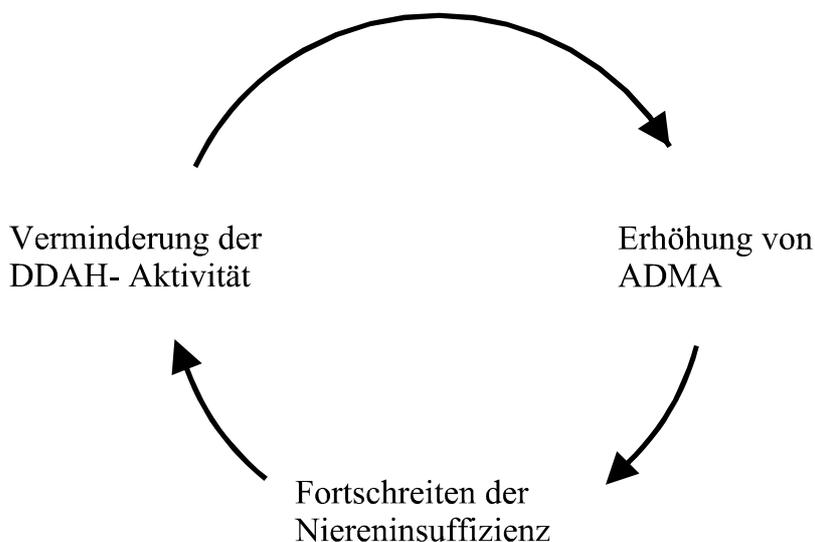
Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und ADMA ist komplex. Die Niere ist ein zentrales Organ der ADMA- Regulation (87). Zu Beginn der ADMA- Forschung galt die eingeschränkte Nierenfunktion, gemessen an einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate, als Ursache für erhöhte ADMA- Werte (10, 122). Im Laufe der Zeit ist jedoch gezeigt worden, dass auch unabhängig von der Nierenfunktion, z. B. im Alter (57, 126), hohe ADMA- Spiegel gefunden werden. Einen Erklärungsansatz hierfür liefern Kielstein und Mitarbeiter (56). Mit ihrer Studie an Patienten mit bekannter Nierenerkrankung können sie nachweisen, dass ADMA erhöht ist, auch wenn keine Einschränkung der ausscheidenden Funktion, gemessen an der GFR, vorliegt. Anknüpfend daran postulieren sie, dass nicht die exkretorische Leistung der Niere von Bedeutung sei sondern das funktionelle Parenchym der Niere und hier insbesondere die Leistung der DDAH.

In experimentellen Arbeiten zeigt sich ein anderer Aspekt der Beziehung zwischen ADMA und der Nierenfunktion. Hier kommt es bei Gabe von ADMA zur Senkung des effektiven renalen Blutflusses und zur Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes (54). Dies zeigt sich auch bei Patienten mit erhöhten ADMA- Spiegeln mit steigendem Alter (57).

Von Fliser (38) werden diese Aspekte als Ursache für ihre Ergebnisse beschrieben. Sie können belegen, dass ADMA ein Prädiktor für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz ist und erklären ADMA auf Grund seiner eben genannten Eigenschaften als mögliche Ursache dieser Progression.

Damit gibt es zwei grundsätzliche Ansätze bei der Betrachtung der Nierenfunktion und ADMA. Zum einen führt die Einschränkung der Nierenfunktion, wahrscheinlich durch verminderte DDAH- Aktivität, zu erhöhten ADMA- Werten. Zum anderen können erhöhte ADMA- Spiegel die Nierenfunktion weiter beeinträchtigen. Damit entsteht ein Circulus vitiosus, der sich auch in Bezug auf die Mortalität prognostisch niederschlägt (Abbildung 16).

Abbildung 16 Circulus vitiosus bei Niereninsuffizienz



ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin; DDAH: Dimethylarginin Dimethylaminohydrolase

4.3.3 Status „subakut“

Der letzte Parameter im vorgestellten explorativen prognostischen Modell ist der Status „subakut“. Es ist bekannt, dass die Zeit vom Symptombeginn bis zum Start invasiver therapeutischer Maßnahmen die Früh- und Spätprognose nach einem akuten Herzinfarkt (27, 28, 106) beeinflusst. Dies lässt sich auch im betrachteten Kollektiv beobachten. Der Status „subakut“ geht mit einem 3,3- fachen erhöhten Risiko zu versterben einher (Tabelle 6), obwohl dies lediglich die Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme ins Krankenhaus widerspiegelt und nicht die Zeit bis zum Beginn invasiver therapeutischer Maßnahmen.

Eine Assoziation von ADMA- Werten und dem Status „subakut“ kann nicht gezeigt werden (Tabelle 15). Der plausibelste Grund hierfür ist, dass das Blut für die Bestimmung der ADMA- Spiegel nicht direkt bei Aufnahme sondern erst bei Durchführung des

Herzkatheters abgenommen wurde. Dieser fehlende Zusammenhang zwischen ADMA und dem „subakut“ Status zeigt sich auch in der Untergruppenanalyse. Hier treten mit steigender ADMA- Tertile unabhängig vom Zustand der Akuität höhere Ereignisraten auf (Abbildung 15).

Soll eine Beziehung zwischen ADMA und der zeitlichen Komponente untersucht werden, muss eine Betrachtung der Zeit von Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung erfolgen. Hierbei zeigt sich, dass die Zeit vom Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung als ordinale Variable nicht mit den steigenden ADMA- Tertilen assoziiert ist (Tabelle 15). Die Korrelation beider Parameter als kontinuierliche Variable¹ ist hingegen positiv (0,153, p=0,027).

Geht man davon aus, dass die Zeit von Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung gleichzusetzen ist mit der Dauer der Ischämie beim akuten Myokardinfarkt, dann wäre eine Interpretation, dass ADMA mit Dauer der Ischämie steigt. Es ist jedoch auch bekannt, dass nicht bei jedem Infarkt angiographisch ein kompletter Verschluss der epikardialen Gefäße nachgewiesen werden kann (60). Grund hierfür kann eine spontane Wiedereröffnung oder präangiographisch verabreichte Medikamente sein (124). Somit könnten auch Mechanismen, wie eine partielle Reperfusion, zu erhöhten ADMA- Werten führen. Letzteres ist eine Tatsache, die von Stühlinger (108) im Mäusemodell gezeigt wird. Hierbei steigen die ADMA- Werte mit der Länge der Reperfusiondauer.

Dass sich der Zusammenhang zwischen ADMA und der zeitlichen Komponente nicht in der Unterteilung nach ordinalen Variablen wiederfindet, lässt den Schluss zu, dass dieser Zusammenhang nur sehr schwach ist. Des Weiteren ist bekannt, dass eine zeitliche Verzögerung bis zum Beginn invasiver Maßnahmen gehäuft bei älteren, weiblichen Patienten mit Diabetes mellitus auftritt (28). Besonders die Korrelation zwischen Alter und Zeit bis zum Herzkatheterbeginn (0,163, p=0,003) könnte daher eine Korrelation zwischen ADMA und der zeitlichen Komponente vortäuschen (0,153, p=0,027).

Die Kinetik von ADMA ist ein Aspekt, der bis jetzt nur wenig erforscht wurde. In experimentellen Studien kann gezeigt werden, dass exogen zugeführtes ADMA im Blut

¹ Eine kontinuierliche Variable ist gekennzeichnet durch eine durchlaufende oder auch stetige Zahl, im Gegensatz zu einer ordinalen Variable, welche eine Einteilung in Gruppen mit aufsteigender Ordnung beinhaltet. [Duden, Das Fremdwörterbuch, 8. Auflage]

eine Halbwertszeit von 20 bis 25 Minuten hat (54). Bei gesunden Probanden weisen ADMA- Werte bei konstanten Bedingungen über Wochen nur geringe intraindividuelle Schwankungen auf (7). Die Einnahme von Medikamenten, z. B. ACE- Hemmern, führt jedoch innerhalb weniger Wochen zur Senkung der ADMA- Spiegel (6) und die Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit kann bereits innerhalb von fünf Stunden zu einer Verdoppelung der ADMA- Werte führen (36). Inwieweit sich akute Krankheitsprozesse, wie ein Herzinfarkt, auf die ADMA- Spiegel auswirken, bleibt zu klären.

4.4 Limitationen

Die Blutproben dieser Studie waren prospektiv gesammelt worden. Die klinischen Daten dieser Studie wurden allerdings retrospektiv aus dem Kollektiv eines Registers erfasst. Damit verbunden ist das Problem der Unvollständigkeit und Nichteindeutigkeit der Daten. Vor allem beim Vorliegen der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde mit anamnestischen Angaben gearbeitet. Zu diesem Problembereich gehört auch die heterogene Definition der Parameter, die, wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, sowohl die behandelten als auch die unbehandelten Risikofaktor einschloß. Hinzu kommt die Tatsache, dass nicht alle Parameter, die prognostisch relevant sind, in der klinischen Routine erfasst worden waren und somit nicht zur Verfügung standen.

Dies hat zur Folge, dass in dem explorativen Modell keine validierten Risikoscores verwendet wurden. Der Stellenwert von ADMA gegenüber dem GRACE- Score ist von Zeller und Mitarbeiter (128) parallel zu unserer Studie untersucht worden.

Für die Interpretation der Daten der Nachbeobachtung muss darauf hingewiesen werden, dass eine Quantifizierung der Todesursache nicht möglich war und somit die Aussage auf die Gesamtmortalität beschränkt bleibt.

Bezüglich der Prognose muss des Weiteren hervorgehoben werden, dass das Kollektiv aus prognostisch heterogenen Gruppen besteht, deren Einfluss nur unzureichend in die prognostischen Modelle eingearbeitet werden konnte. Obwohl z. B. das Auftreten eines kardiogenen Schockes mit einer Letalität von bis zu 40 % verbunden ist (125), konnte dieser Faktor bei einer Fallzahl von sieben Patienten weder in das prognostische Modell aufgenommen noch eine Untergruppenanalyse durchgeführt werden.

4.5 Schlussfolgerung und zukünftiger Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ADMA unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren im akuten Myokardinfarkt von prognostischer Bedeutung ist. Die Resultate des explorativen prognostischen Modells weisen zusätzlich darauf hin, dass ADMA auch unabhängig von etablierten Prognosefaktoren ein aussagefähiger Parameter für die Vorhersage der Langzeitmortalität ist.

ADMA könnte zudem auf Grund seiner Eigenschaft als Inhibitor der NO- Synthese in die Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms involviert sein, insbesondere in der Entstehung der Mikrozirkulationsstörung.

In tierexperimentellen Studien (26, 108) ist bereits ein Zusammenhang zwischen ADMA, dem Reperfusionsschaden und konsekutiven Schäden am Myokard nachgewiesen worden.

Vor dem Hintergrund dieser Studien ergeben sich für die zukünftige Forschung vielfältige Fragenkomplexe.

1. Sind die tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen?

Insbesondere ist die Frage zu klären, ob es Assoziationen zwischen ADMA- Werten und Parametern für einen Reperfusionserfolg oder –misserfolg, wie dem No- Reflow Phänomen, gibt.

2. Sind bereits im Vorfeld des akuten Herzinfarktes erhöhte ADMA- Spiegel verantwortlich für eine schlechtere Prognose?

Damit verbunden ist die Fragestellung, wie ADMA in den Kontext der kardiovaskulären Risikofaktoren und entsprechender Scoring- Systeme einzuordnen ist und wie der ADMA- Spiegel in vivo beim Menschen reguliert wird.

3. Ist die Erhöhung von ADMA während der Ischämie/ Reperfusionssituation verantwortlich für das schlechtere Outcome?

Mit dieser Frage ist zudem das Thema der Kinetik von ADMA verbunden und sein zeitliches Verhalten im akuten Myokardinfarkt.

5 Zusammenfassung

ADMA ist ein Inhibitor der NO- Synthese. Auf Grund dieser Eigenschaft ist es bereits mit Prozessen wie der Atherosklerose und vor allem mit der endothelialen Dysfunktion in Verbindung gebracht worden. ADMA ist erhöht bei unterschiedlichen Erkrankungen, die als kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten wie z. B. dem Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie. Des Weiteren kann in großen Studienkollektiven gezeigt werden, dass bei Patienten mit KHK hohe ADMA- Werte das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt oder Tod erhöhen. Das Ziel dieser Studie war, die prognostische Aussagefähigkeit von ADMA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bezüglich Tod im 1- Jahresverlauf zu eruieren.

Dazu wurde aus dem „Lübecker Register von Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen“ ein Kollektiv aus Patienten erstellt, die im Zeitraum vom 01.06.2005 bis zum 31.07.2006 einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten. Aus der im Zusammenhang mit der Aufnahme in das Register gewonnenen Blutprobe wurde ADMA mittels LC- MS/MS (liquid chromatographic- tandem mass spectrometry) bestimmt. Die klinischen, angiographischen und laborchemischen Daten wurden retrospektiv erfasst. Die Nachbeobachtung erfolgte ein Jahr nach dem Herzinfarkt.

In dem Kollektiv von 334 Patienten verstarben im 1- Jahresverlauf 24 Patienten. Die Kaplan- Meier Überlebensanalyse zeigt für Patienten in der obersten ADMA- Tertile die höchste Mortalität. In dem logistischen Regressionsmodell ist ein ADMA- Anstieg von $0,1 \mu\text{mol/l}$, unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einem 1,62- fach höheren Risiko zu versterben verbunden. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass ADMA unabhängig von der Nierenfunktion, Entlassmedikation und dem „subakut“ Status mit dem Tod im 1- Jahresverlauf assoziiert ist.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann festgehalten werden, dass ADMA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt als Prognosefaktor dienen kann.

ADMA könnte des Weiteren, auf Grund seiner Eigenschaft als NO- Inhibitor, bei der Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes, speziell in der Entstehung einer Mikrozirkulationsstörung, eine zentrale Rolle spielen. Insbesondere sollte in zukünftigen Studien geprüft werden, ob die tierexperimentell nachgewiesene Assoziation von ADMA und dem Reperfusionsschaden auf die klinische Situation übertragen werden kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbasi, F., T. Asagmi, et al. (2001). "Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus." Am J Cardiol **88**(10): 1201-3.
2. Achan, V., M. Broadhead, et al. (2003). "Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase." Arterioscler Thromb Vasc Biol **23**(8): 1455-9.
3. Albsmeier, J., E. Schwedhelm, et al. (2004). "Determination of NG,NG-dimethyl-L-arginine, an endogenous NO synthase inhibitor, by gas chromatography-mass spectrometry." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci **809**(1): 59-65.
4. Alpert, J. S., K. Thygesen, et al. (2000). "Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **36**(3): 959-69.
5. Andrikopoulos, G. K., D. J. Richter, et al. (2001). "In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the "smoker's paradox" in a countrywide study." Eur Heart J **22**(9): 776-84.
6. Beltowski, J. and A. Kedra (2006). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy." Pharmacol Rep **58**(2): 159-78.
7. Blackwell, S., D. S. O'Reilly, et al. (2007). "Biological variation of asymmetric dimethylarginine and related arginine metabolites and analytical performance goals for their measurement in human plasma." Eur J Clin Invest **37**(5): 364-71.
8. Boersma, E., K. S. Pieper, et al. (2000). "Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators." Circulation **101**(22): 2557-67.
9. Boger, R. H. (2003). "The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor." Cardiovasc Res **59**(4): 824-33.

10. Boger, R. H. and C. Zoccali (2003). "ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease." Atheroscler Suppl **4**(4): 23-8.
11. Boger, R. H., K. Sydow, et al. (2000). "LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases." Circ Res **87**(2): 99-105.
12. Boger, R. H., R. Maas, et al. (2005). "Elevated levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a marker of cardiovascular disease and mortality." Clin Chem Lab Med **43**(10): 1124-9.
13. Boger, R. H., S. M. Bode-Boger, et al. (1996). "The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications." Atherosclerosis **127**(1): 1-11.
14. Boger, R. H., S. M. Bode-Boger, et al. (1997). "Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease." Circulation **95**(8): 2068-74.
15. Boger, R. H., S. M. Bode-Boger, et al. (1998). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia." Circulation **98**(18): 1842-7.
16. Boger, R. H., S. M. Bode-Boger, et al. (2000). "An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes." J Am Coll Cardiol **36**(7): 2287-95.
17. Braunwald, E., E. M. Antman, et al. (2002). "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)." J Am Coll Cardiol **40**(7): 1366-74.
18. Calver, A., J. Collier, et al. (1993). "Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers." J Hum Hypertens **7**(2): 193-4.

19. Chan, J. R., R. H. Boger, et al. (2000). "Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(4): 1040-6.
20. Chan, N. N. and J. C. Chan (2002). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?" Diabetologia **45**(12): 1609-16.
21. Cockcroft, D. W. and M. H. Gault (1976). "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." Nephron **16**(1): 31-41.
22. Cooke, J. P. (2000). "Does ADMA cause endothelial dysfunction?" Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(9): 2032-7.
23. Cooke, J. P. (2003). "NO and angiogenesis." Atheroscler Suppl **4**(4): 53-60.
24. Cooke, J. P. (2004). "Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?" Circulation **109**(15): 1813-8.
25. Das, I., N. S. Khan, et al. (1996). "Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production." Neurosci Lett **215**(3): 209-11.
26. De Gennaro Colonna, V., S. Bonomo, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces vascular endothelium impairment and aggravates post-ischemic ventricular dysfunction in rats." Eur J Pharmacol **557**(2-3): 178-85.
27. De Luca, G., H. Suryapranata, et al. (2003). "Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty." J Am Coll Cardiol **42**(6): 991-7.
28. De Luca, G., H. Suryapranata, et al. (2004). "Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts." Circulation **109**(10): 1223-5.
29. Deanfield, J. E., J. P. Halcox, et al. (2007). "Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance." Circulation **115**(10): 1285-95.
30. Deanfield, J., A. Donald, et al. (2005). "Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement

- by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension." J Hypertens **23**(1): 7-17.
31. Duckelmann, C., F. Mittermayer, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure." Arterioscler Thromb Vasc Biol **27**(9): 2037-42.
 32. Eeckhout, E. and M. J. Kern (2001). "The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies." Eur Heart J **22**(9): 729-39.
 33. Eid, H. M., H. Arnesen, et al. (2004). "Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine." Metabolism **53**(12): 1574-9.
 34. Elesber, A. A., H. Solomon, et al. (2006). "Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis." Eur Heart J **27**(7): 824-31.
 35. Faraci, F. M., J. E. Brian, Jr., et al. (1995). "Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase." Am J Physiol **269**(5 Pt 2): H1522-7.
 36. Fard, A., C. H. Tuck, et al. (2000). "Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(9): 2039-44.
 37. Ferrer-Hita, J. J., A. Dominguez-Rodriguez, et al. (2007). "Renal dysfunction is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty." Int J Cardiol **118**(2): 243-5.
 38. Fliser, D., F. Kronenberg, et al. (2005). "Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study." J Am Soc Nephrol **16**(8): 2456-61.
 39. Franklin, K., R. J. Goldberg, et al. (2004). "Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events." Arch Intern Med **164**(13): 1457-63.

40. Furuki, K., H. Adachi, et al. (2007). "Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study." *Atherosclerosis* **191**(1): 206-10.
41. Gardiner, S. M., P. A. Kemp, et al. (1993). "Regional and cardiac haemodynamic effects of NG, NG,dimethyl-L-arginine and their reversibility by vasodilators in conscious rats." *Br J Pharmacol* **110**(4): 1457-64.
42. Gould, A. L., G. M. Davies, et al. (2007). "Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials." *Clin Ther* **29**(5): 778-94.
43. Hadi, H. A., C. S. Carr, et al. (2005). "Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome." *Vasc Health Risk Manag* **1**(3): 183-98.
44. Hamm, C. W. (2004). "[Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations]." *Z Kardiol* **93**(1): 72-90.
45. Hamm, C. W. (2004). "[Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]." *Z Kardiol* **93**(4): 324-41.
46. Holden, D. P., J. E. Cartwright, et al. (2003). "Estrogen stimulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine." *Circulation* **108**(13): 1575-80.
47. Ishii, H., S. Ichimiya, et al. (2006). "Effects of receipt of chronic statin therapy before the onset of acute myocardial infarction: a retrospective study in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention." *Clin Ther* **28**(11): 1812-9.
48. Ito, A., P. S. Tsao, et al. (1999). "Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase." *Circulation* **99**(24): 3092-5.
49. Jung, C. S., B. A. Iuliano, et al. (2004). "Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **101**(5): 836-42.

50. Jung, C. S., E. H. Oldfield, et al. (2007). "Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **107**(5): 945-50.
51. Kalra, V., S. Mahajan, et al. (2005). "Cardiorenal disease: a clinical intersection." Int Urol Nephrol **37**(1): 175-84.
52. Kang, S. and Y. Yang (2007). "Coronary microvascular reperfusion injury and no-reflow in acute myocardial infarction." Clin Invest Med **30**(3): E133-45.
53. Katz, M. H. (2006). *Multivariable Analysis A Practical Guide for Clinicians*. Cambridge, Cambridge University Press, New York.
54. Kielstein, J. T., B. Impraim, et al. (2004). "Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans." Circulation **109**(2): 172-7.
55. Kielstein, J. T., R. H. Boger, et al. (1999). "Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease." J Am Soc Nephrol **10**(3): 594-600.
56. Kielstein, J. T., R. H. Boger, et al. (2002). "Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease." J Am Soc Nephrol **13**(1): 170-6.
57. Kielstein, J. T., S. M. Bode-Boger, et al. (2003). "Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects." Circulation **107**(14): 1891-5.
58. Kielstein, J. T., S. M. Bode-Boger, et al. (2005). "Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(7): 1414-8.
59. Korandji, C., M. Zeller, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and hyperhomocysteinemia in patients with acute myocardial infarction." Clin Biochem **40**(1- 2): 66-72.
60. Koyama, Y., P. S. Hansen, et al. (2002). "Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation." Am J Cardiol **90**(6): 579-84.

61. Krempl, T. K., R. Maas, et al. (2005). "Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events." Eur Heart J **26**(18): 1846-51.
62. Krzyzanowska, K., F. Mittermayer, et al. (2005). "Circulating ADMA concentrations are elevated in hypopituitary adults with and without growth hormone deficiency." Eur J Clin Invest **35**(3): 208-13.
63. Leander, K., B. Wiman, et al. (2007). "Primary risk factors influence risk of recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP)." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **14**(4): 532-7.
64. Leiper, J. M., J. Santa Maria, et al. (1999). "Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases." Biochem J **343 Pt 1**: 209-14.
65. Leiper, J., M. Nandi, et al. (2007). "Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis." Nat Med **13**(2): 198-203.
66. Lentz, S. R., R. N. Rodionov, et al. (2003). "Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA." Atheroscler Suppl **4**(4): 61-5.
67. Lenzen, H., D. Tsikas, et al. (2006). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study." Eur J Clin Pharmacol **62**: 45-49.
68. Leong, T., D. Zylberstein, et al. (2008). "Asymmetric Dimethylarginine Independently Predicts Fatal and Nonfatal Myocardial Infarction and Stroke in Women. 24-Year Follow-Up of the Population Study of Women in Gothenburg." Arterioscler Thromb Vasc Biol. **28**(5): 961-7.
69. Lerman, A., D. R. Holmes, et al. (2007). "Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both?" Eur Heart J **28**(7): 788-97.
70. Libby, P. (2001). "Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes." Circulation **104**(3): 365-372.

71. Lin, K. Y., A. Ito, et al. (2002). "Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase." Circulation **106**(8): 987-92.
72. Lluch, P., B. Torondel, et al. (2004). "Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis." J Hepatol **41**(1): 55-9.
73. Lu, T. M., Y. A. Ding, et al. (2003). "Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease." Clin Cardiol **26**(10): 458-64.
74. Lu, T. M., Y. A. Ding, et al. (2003). "Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention." Eur Heart J **24**(21): 1912-9.
75. Lundman, P., M. J. Eriksson, et al. (2001). "Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine." J Am Coll Cardiol **38**(1): 111-6.
76. Maas, R., F. Schulze, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data." Clin Chem **53**(4): 693-701.
77. Maas, R., S. Wenske, et al. (2005). "Elevation of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary artery disease in men with erectile dysfunction." Eur Urol **48**(6): 1004-11; discussion 1011-2.
78. MacAllister, R. J., G. S. Whitley, et al. (1994). "Effects of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways." Kidney Int **45**(3): 737-42.
79. MacAllister, R. J., H. Parry, et al. (1996). "Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase." Br J Pharmacol **119**(8): 1533-40.
80. Mallamaci, F., G. Tripepi, et al. (2005). "Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD." Kidney Int **67**(6): 2330-7.
81. Mann, J. F., H. C. Gerstein, et al. (2003). "Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency." Kidney Int Suppl(84): S192-6.

82. Marcovecchio, M. L., B. Widmer, et al. (2008). "Effect of acute variations of insulin and glucose on plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in young people with type 1 diabetes." Clin Sci (Lond).
83. Meinitzer, A., U. Seelhorst, et al. (2007). "Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study)." Clin Chem **53**(2): 273-83.
84. Mielniczuk, L. M., M. A. Pfeffer, et al. (2008). "Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome." Am Heart J **155**(4): 725-31.
85. Miyazaki, H., H. Matsuoka, et al. (1999). "Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis." Circulation **99**(9): 1141-6.
86. Napoli, C. and L. J. Ignarro (2001). "Nitric oxide and atherosclerosis." Nitric Oxide **5**(2): 88-97.
87. Nijveldt, R. J., P. A. Van Leeuwen, et al. (2002). "Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans." Nephrol Dial Transplant **17**(11): 1999-2002.
88. Nijveldt, R. J., T. Teerlink, et al. (2003). "Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality." Clin Nutr **22**(1): 23-30.
89. Njolstad, I. and E. Arnesen (1998). "Preinfarction blood pressure and smoking are determinants for a fatal outcome of myocardial infarction: a prospective analysis from the Finnmark Study." Arch Intern Med **158**(12): 1326-32.
90. Ogawa, T., M. Kimoto, et al. (1987). "Metabolism of NG,NG- and NG,N'-G-dimethylarginine in rats." Arch Biochem Biophys **252**(2): 526-37.
91. Osanai, T., M. Saitoh, et al. (2003). "Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells." Hypertension **42**(5): 985-90.

92. Perticone, F., A. Sciacqua, et al. (2005). "Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension." J Am Coll Cardiol **46**(3): 518-23.
93. Saitoh, M., T. Osanai, et al. (2003). "High plasma level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level." Heart Vessels **18**(4): 177-82.
94. Saner, H. (2005). "[Cardiovascular system and aging]." Ther Umsch **62**(12): 827-35.
95. Schachinger, V., M. B. Britten, et al. (2000). "Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease." Circulation **101**(16): 1899-906.
96. Schnabel, R., S. Blankenberg, et al. (2005). "Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study." Circ Res **97**(5): e53-9.
97. Schulze, F., H. Lenzen, et al. (2006). "Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study." Am Heart J **152**(3): 493 e1-8.
98. Schulze, F., R. Maas, et al. (2005). "Determination of a reference value for N(G), N(G)-dimethyl-L-arginine in 500 subjects." Eur J Clin Invest **35**(10): 622-6.
99. Schwedhelm, E., R. Maas, et al. (2007). "High-throughput liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of arginine and dimethylated arginine derivatives in human and mouse plasma." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci **851**(1-2): 211-9.
100. Segarra, G., P. Medina, et al. (1999). "Effects of some guanidino compounds on human cerebral arteries." Stroke **30**(10): 2206-10; discussion 2210-11.
101. Selley, M. L. (2004). "Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression." J Affect Disord **80**(2-3): 249-56.

102. Siroen, M. P., T. Teerlink, et al. (2006). "The clinical significance of asymmetric dimethylarginine." Annu Rev Nutr **26**: 203-28.
103. Skoro-Sajer, N., F. Mittermayer, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **176**(11): 1154-60.
104. Smirnova, I. V., M. Kajstura, et al. (2004). "Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(2): H782-90.
105. Smith, C. L., S. Anthony, et al. (2005). "Effects of ADMA upon gene expression: an insight into the pathophysiological significance of raised plasma ADMA." PLoS Med **2**(10): e264.
106. Sobel, B. E. (2007). "Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus." Am J Med **120**(9 Suppl 2): S3-11.
107. Steg, P. G., R. J. Goldberg, et al. (2002). "Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)." Am J Cardiol **90**(4): 358-63.
108. Stuhlinger, M. C., E. Conci, et al. (2007). "Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury." Cardiovasc Res **75**(2): 417-25.
109. Stuhlinger, M. C., F. Abbasi, et al. (2002). "Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor." Jama **287**(11): 1420-6.
110. Stuhlinger, M. C., P. S. Tsao, et al. (2001). "Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine." Circulation **104**(21): 2569-75.
111. Surdacki, A., M. Nowicki, et al. (1999). "Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension." J Cardiovasc Pharmacol **33**(4): 652-8.

112. Suwaidi, J. A., S. Hamasaki, et al. (2000). "Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction." Circulation **101**(9): 948-54.
113. Sydow, K., C. E. Mondon, et al. (2005). "Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA." Vasc Med **10 Suppl 1**: S35-43.
114. Tran, C. T., J. M. Leiper, et al. (2003). "The DDAH/ADMA/NOS pathway." Atheroscler Suppl **4**(4): 33-40.
115. Trzos, E., M. Kurpesa, et al. (2007). "Impact of the time to reperfusion on early outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty." Kardiol Pol **65**(11): 1296-304; discussion 1305-6.
116. Ueda, S., S. Kato, et al. (2003). "Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase." Circ Res **92**(2): 226-33.
117. Usui, M., H. Matsuoka, et al. (1998). "Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure." Life Sci **62**(26): 2425-30.
118. Vaccarino, V., H. M. Krumholz, et al. (1995). "Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women?" Circulation **91**(6): 1861-71.
119. Vaccarino, V., L. Parsons, et al. (1999). "Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants." N Engl J Med **341**(4): 217-25.
120. Valkonen, V. P., H. Paiva, et al. (2001). "Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine." Lancet **358**(9299): 2127-8.
121. Vallance, P. and J. Leiper (2004). "Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway." Arterioscler Thromb Vasc Biol **24**(6): 1023-30.
122. Vallance, P., A. Leone, et al. (1992). "Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure." Lancet **339**(8793): 572-5.

123. Vallance, P., A. Leone, et al. (1992). "Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis." J Cardiovasc Pharmacol **20 Suppl 12**: S60-2.
124. Verheugt, F. W., A. Liem, et al. (1998). "High dose bolus heparin as initial therapy before primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of the Heparin in Early Patency (HEAP) pilot study." J Am Coll Cardiol **31(2)**: 289-93.
125. Wu, A. H., L. Parsons, et al. (2002). "Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2)." J Am Coll Cardiol **40(8)**: 1389-94.
126. Xiong, Y., L. W. Yuan, et al. (2001). "Elevated serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and endothelial dysfunction in aged rats." Clin Exp Pharmacol Physiol **28(10)**: 842-7.
127. Yoo, J. H. and S. C. Lee (2001). "Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke." Atherosclerosis **158(2)**: 425-30.
128. Zeller, M., C. Korandji, et al. (2008). "Impact of Asymmetric Dimethylarginine on Mortality After Acute Myocardial Infarction." Arterioscler Thromb Vasc Biol. **28(5)**: 954-80.
129. Zoccali, C., F. A. Benedetto, et al. (2002). "Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease." J Am Soc Nephrol **13(2)**: 490-6.
130. Zoccali, C., S. Bode-Boger, et al. (2001). "Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study." Lancet **358(9299)**: 2113-7.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin- Converting- Enzyme
ACS	Akuten Koronarsyndrom
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin (N^G - N^G - Dimethyl- L- Arginin)
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CK MB	Creatinkinase Typ MB
CRP	C- reaktives Protein
DDAH	Dimethylarginin Dimethylaminohydrolase
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektroradiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPIIbIIIa	Glykoprotein IIbIIIa
HDL	High- density Lipoprotein
IABP	intraaortalen Ballonpumpe
iAP	instabiler Angina Pectoris
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Health Problems 10. Auflage
IS	Interner Standard
KHK	Koronare Herzkrankheit
L- NMMA	N^G - Monomethyl- L- Arginin
LAD	left anterior descending coronary artery (Ramus interventrikularis anterior)
LC-MS/MS	liquid chromatographic- tandem mass spectrometry (Flüssigkeitschromatographie- Tandem- Massenspektrometrie)
LCX	left cirumflex artery (Ramus circumflexus)
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low- density Lipoprotein

m/z	Masse/Ladung Verhältnis
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht ST- Strecken- Elevationsmyokardinfart
OR	Odds Ratio
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PRMT	Protein- Arginin- Methyltransferasen
RCA	right coronary artery (A. coronaria dextra)
SDMA	symmetrisches Dimethylarginin (N ^G - N ^{G'} - Dimethyl- L- Arginin)
STEMI	ST- Strecken- Elevationmyokardinfarkt
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
Z. n.	Zustand nach

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

- Abbildung 1 Schematische Darstellung der Stickstoffmonoxid- Synthese
- Abbildung 2 Strukturformeln für L- Arginin, ADMA und SDMA
- Abbildung 3 Schematische Darstellung des Metabolismus von asymmetrischem Dimethylarginin
- Abbildung 4 Ausgewählte Aufgaben von Stickstoffmonoxid im Endothel
- Abbildung 5 Zeitlicher Verlauf kardialer Marker bei Herzinfarkt
- Abbildung 6 Schematische Darstellung einer LC- MS/MS- Analyse (liquid chromatographic- tandem mass spectrometry)
- Abbildung 7 Chromatogramm einer LC- MS/MS- Analyse (liquid chromatographic- tandem mass spectrometry) einer Plasmaprobe mit Darstellung von ADMA (M/z 259,1>214,1)
- Abbildung 8 Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren in % unterteilt nach ADMA- Tertilen
- Abbildung 9 Asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr
- Abbildung 10 Symmetrische Dimethylarginin (SDMA) Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr
- Abbildung 11 Arginin Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr
- Abbildung 12 Arginin/Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) Level bezogen auf das Überleben nach einem Jahr
- Abbildung 13 Kaplan- Meier Überlebensanalyse von ADMA- Tertilen bezogen auf das Überleben nach einem Jahr
- Abbildung 14 Letalität in Abhängigkeit von Kreatinin bei Aufnahme und ADMA- Tertilen
- Abbildung 15 Letalität in Abhängigkeit vom Status „subakut“ und ADMA- Tertilen
- Abbildung 16 Circulus vitiosus bei Niereninsuffizienz

Tabellen:

Tabelle 1	Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Assoziation zu ADMA
Tabelle 2	Nicht- Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Assoziation zu ADMA
Tabelle 3	Ausschlusskriterien
Tabelle 4	Massen/ Ladungs- Verhältnisse (m/z) der Analyte zur Identifikation in der Tandem- Massenspektrometrie
Tabelle 5	Prognostische Bedeutung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Herzinfarkt
Tabelle 6	Prognostische Bedeutung weiterer Faktoren bei Herzinfarkt

Anhang:

Element 1	Fragebogen zur standardisierten Erfassung der Nachbeobachtung:
Tabelle 7	Alter und Körpermaße unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 8	Risikofaktoren und Vorerkrankungen unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 9	Arginin, Arginin/ADMA und SDMA unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 10	Parameter der Nierenfunktion unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 11	Weitere Laborchemische Parameter unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 12	Blutfette unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 13	Maximale Laborparameter unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 14	Angiographische Daten unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 15	Weitere Charakteristika unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 16	Vormedikation unterteilt nach ADMA- Tertilen
Tabelle 17	Entlassmedikation unterteilt nach ADMA- Tertilen

9 Anhang

Element 1 Fragebogen zur standardisierten Erfassung der Nachbeobachtung:

Name: _____ Vorname: _____

1. Hatten Sie im letzten Jahr Beschwerden (Luftnot, Engegefühl in der Brust, Schwindel)?

- Nein
 Wenn ja, wann war das?

- Bei welcher Belastung (Treppensteigen, in Ruhe, schwerer Belastung, Stress)?

2. Hatten Sie im letzten Jahr eine Herzkatheter- Untersuchung?

- Nein
 Wenn ja, wann war das?

- Was ist gemacht worden (Stent, Aufgeweitet)?

- Wo ist die Untersuchung gemacht worden?

3. Hatten Sie im letzten Jahr einen Herzinfarkt?

- a. Nein
b. Wenn ja, wann?

- c. Wo sind sie behandelt worden?

4. Hatten Sie im letzten Jahr eine Bypass- Operation?

- a. Nein
b. Wenn ja, wann?

- c. Wo sind die operiert worden?

5. Hatten Sie im letzten Jahr einen Schlaganfall?

- a. Nein
- b. Wenn ja, wann?

- c. Wo sind die behandelt worden?

6. Waren Sie aus irgendeinem anderen Grund im letzten Jahr im Krankenhaus?

- a. Nein
- b. Wenn ja, wann und wo?

- c. Aus welchem Grund waren Sie im Krankenhaus?

7. Haben Sie ein Nierenleiden?

- a. Nein
- b. Wenn ja, was und seit wann?

8. Haben Sie eine Durchblutungsstörung in den Beinen („Schaufensterkrankheit“) oder sind andere Arterien im Körper verengt (Halsschlagader)?

- a. Nein
- b. Wenn ja, was und seit wann?

9. Haben Sie weitere Erkrankungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen etc.)?

- a. Nein
- b. Wenn ja, was und seit wann?

10. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

Tabelle 7 Alter und Körpermaße unterteilt nach ADMA- Tertilen

ADMA- Tertile

Bereich	Alle	1	2	3	p- Wert
		0,24- 0,4 µmol/l	0,41- 0,5 µmol/l	0,51- 0,85 µmol/l	
Mittelwert +/- Std. (µmol/l)	0,47 (+/- 0,12)l	0,34 (+/- 0,04)	0,45 (+/- 0,03)	0,59 (+/- 0,08)	
Anzahl	334	105	113	116	
Alter (Jahre)	66 (+/- 12,5)	64 (+/- 12)	64 (+/- 13)	70 (+/- 12)	0,001*
Größe (cm)	172 (+/- 8)	173 (+/- 8)	173 (+/- 10)	172 (+/- 8)	0,785*
Gewicht (kg)	83 (+/- 16)	83 (+/- 15)	83 (+/- 17)	83 (+/- 17)	0,954*
BMI	27,08 (24,56 - 30,21)	27,16 (25,06 - 30,07)	26,58 (24,21 - 30,47)	27,17 (24,50 - 29,90)	0,756 [#]

BMI: Body- Mass- Index; [#] Kruskal- Wallis; * ANOVA

Tabelle 8 Risikofaktoren und Vorerkrankungen unterteilt nach ADMA- Tertilen

ADMA- Tertile

	Alle	1	2	3	p- Wert	
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	(X ² - Test)	
Geschlecht	Männlich	225 (67%)	72 (69%)	76 (67%)	77 (66%)	0,941
Z.n. Infarkt	ja	59 (18%)	18 (17%)	16 (14%)	25 (22%)	0,306
Z.n. ACVB	ja	32 (10%)	7 (7%)	14 (12%)	11 (10%)	0,371
arterielle Hypertonie	ja	271 (82%)	82 (80%)	92 (81%)	97 (85%)	0,559
Nikotinmissbrauch						0,062
	ja	117 (36%)	46 (45%)	35 (31%)	36 (32%)	0,049 linear- mit- linear
Positive Familienanamnese	ja	70 (21%)	25 (24%)	25 (22%)	20 (18%)	0,46
Hyperlipidämie	ja	181 (55%)	57 (55%)	66 (58%)	58 (51%)	0,518
Diabetes mellitus	ja	84 (25%)	22 (21%)	30 (27%)	32 (28%)	0,516
paVK	ja	39 (12%)	11 (11%)	12 (11%)	16 (14%)	0,679
Niereninsuffizienz	ja	63 (19%)	9 (9%)	20 (18%)	34 (29%)	0,0001

paVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 9 Arginin, Arginin/ADMA und SDMA unterteilt nach ADMA- Tertilen

	ADMA- Tertile				
	Alle	1	2	3	p- Wert
Arginin (µmol/l)	69 (+/- 18)	64 (+/- 19)	71 (+/- 16)	73 (+/- 19)	0,002*
Arginin/ADMA	156,19 (+/- 50,70)	189,98 (+/- 56,71)	157,97 (+/- 36,78)	123,87 (+/- 33,43)	0,0001*
SDMA (µmol/l)	0,36 (0,29 - 0,45)	0,30 (0,25 – 0,36)	0,36 (0,30 – 0,42)	0,44 (0,35 – 0,61)	0,0001#

ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin; SDMA: symmetrisches Dimethylarginin; # Kruskal- Wallis; * ANOVA

Tabelle 10 Parameter der Nierenfunktion unterteilt nach ADMA- Tertilen

	ADMA- Tertile				
	Alle	1	2	3	p- Wert
Kreatinin (µmol/l)	83 (72 – 102)	81 (72 – 97)	83 (72 – 99)	89 (74 – 121)	0,013#
Kreatinin- Clearance (ml/min)	85,4 (+/- 36,4)	91,6 (+/- 31,3)	90,2 (+/- 38,6)	74,8 (+/- 36,4)	0,001*

Kruskal- Wallis; * ANOVA

Tabelle 11 Weitere Laborchemische Parameter unterteilt nach ADMA- Tertilen

	ADMA- Tertile				
	Alle	1	2	3	p- Wert
Glukose (mmol/l)	7,55 (6,49 - 9,47)	7,60 (6,44 – 8,82)	7,49 (6,44 – 9,88)	7,55 (6,72 – 9,44)	0,694#
CRP (mg/l)	5 (2 – 17)	5 (2 – 23)	4 (2 – 11)	7 (3 – 17)	0,056#
Troponin T (µg/l)	0,195 (0,040 - 0,638)	0,175 (0,020 – 1,035)	0,145 (0,030 – 0,520)	0,250 (0,075 – 0,560)	0,339#
CK (U/l)	190 (93 – 399)	221 (111 – 550)	171 (90 – 307)	185 (87 – 359)	0,090#
CK- MB (U/l)	26 (16 – 53)	27 (16 – 62)	24 (16 – 46)	28 (15 – 55)	0,482#
LDH (U/l)	205 (170 – 284)	214 (167 – 300)	201 (169 – 259)	205 (176 – 276)	0,525#
Leukozyten (/µl)	9890 (7983 - 12140)	9920 (7840 – 12120)	9410 (7890 – 11250)	10165 (8400 – 12950)	0,053#

CRP: C- reaktives Protein; CK: Creatinkinase; LDH: Laktatdehydrogenase; # Kruskal- Wallis; * ANOVA

Tabelle 12 Blutfette unterteilt nach ADMA- Tertilen

	ADMA- Tertile				p- Wert
	Alle	1	2	3	
gesamt Cholesterin (mmol/l)	5,3 (+/- 1,2)	5,4 (+/- 1,2)	5,2 (+/- 1,3)	5,3 (+/- 1,2)	0,843*
HDL (mmol/l)	1,39 (1,18 - 1,69)	1,39 (1,16 - 1,81)	1,45 (1,18 - 1,71)	1,36 (1,22 - 1,56)	0,623 [#]
LDL (mmol/l)	3,1 (+/- 0,9)	3,2 (+/- 0,9)	3,0 (+/- 0,9)	3,2 (+/- 0,9)	0,509*
Triglyzeride (mmol/l)	1,17 (0,80 - 1,82)	1,19 (0,77 - 1,79)	1,19 (0,85 - 1,77)	1,10 (0,82 - 1,86)	0,976 [#]

HDL: High- density Lipoprotein; LDL: Low- density Lipoprotein; [#] Kruskal- Wallis; * ANOVA

Tabelle 13 Maximale Laborparameter unterteilt nach ADMA- Tertilen

	ADMA- Tertile				p- Wert
	Alle	1	2	3	
Kreatinin max (µmol/l)	96 (80 - 115)	94 (80 - 105)	90 (79 - 112)	102 (86 - 151)	0,002[#]
CRP max (mg/l)	21,4 (7,7 - 64,7)	27,4 (8,9 - 88,0)	14,2 (5,5 - 45,9)	23,7 (11,0 - 82,0)	0,034[#]
CK max (U/l)	592 (232 - 1720)	759 (344 - 1988)	494 (229 - 1611)	454 (201 - 1631)	0,041[#]
CK- MB max (U/l)	66 (31 - 188)	77 (37 - 210)	56 (31 - 166)	63 (31 - 194)	0,520 [#]
LDH max (U/l)	312 (20 - 598)	358 (242 - 632)	292 (209 - 543)	290 (210 - 571)	0,214 [#]

Die maximalen Laborparameter sind die höchsten Werte während des gesamten Krankenhausaufenthaltes unabhängig vom zeitlichen Auftreten seit Symptombeginn. s. Legende Tabelle 11

Tabelle 14 Angiographische Daten unterteilt nach ADMA- Tertilen

	ADMA- Tertile				p- Wert
	Alle	1	2	3	
EF (%)	58 (47 - 68)	58 (46 - 68)	61 (50 - 68)	55 (45 - 64)	0,066 [#]
Blutdruck systolisch	136 (+/- 24)	133 (+/- 26)	138 (+/- 23)	137 (+/- 25)	0,287*
Blutdruck diastolisch	71 (62 - 80)	70 (64 - 79)	73 (62 - 80)	71 (62 - 79)	0,501 [#]

EF: Ejektionsfraktion; [#] Kruskal- Wallis; * ANOVA

Tabelle 15 Weitere Charakteristika unterteilt nach ADMA- Tertilen

ADMA- Tertile

		Alle Anzahl (%)	1 Anzahl (%)	2 Anzahl (%)	3 Anzahl (%)	p- Wert (X ² - Test)
Entlassdiagnose	NSTEMI	211 (63%)	58 (55%)	66 (58%)	87 (75%)	0,004
	STEMI	123 (37%)	47 (45%)	47 (42%)	29 (25%)	
subakut	ja	87 (26%)	31 (30%)	29 (26%)	27 (23%)	0,568
Zeit von Symptombeginn bis zum Herzkatheter	<12 Std.	165 (49%)	50 (48%)	54 (48%)	61 (53%)	0,945 über alles
	<24 Std.	46 (14%)	17 (16%)	13 (12%)	16 (14%)	
	>24 Std.	41 (12%)	13 (12%)	17 (15%)	11 (10%)	
	>48 Std.	70 (21%)	21 (20%)	25 (22%)	24 (21%)	
Zielgefäß	LAD	129 (39%)	37 (35%)	49 (43%)	43 (37%)	0,428
	RCA	102 (31%)	38 (36%)	33 (29%)	31 (27%)	0,291
	LCX	58 (17%)	22 (21%)	16 (14%)	20 (17%)	0,416
	ACVB	20 (6%)	3 (3%)	8 (7%)	9 (8%)	0,257
Gefäßerkrankung	1- GefäßKHK	88 (26%)	33 (31%)	31 (27%)	24 (21%)	0,185
	2- GefäßKHK	79 (24%)	24 (23%)	28 (25%)	27 (23%)	0,939
	3- GefäßKHK	167 (50%)	48 (46%)	54 (48%)	65 (56%)	0,262
IABP	ja	7 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	0,395
kardiogener Schock	ja	7 (2%)	2 (2%)	0 (0%)	5 (4%)	0,074
Reanimation	ja	12 (4%)	4 (4%)	4 (4%)	4 (3%)	0,989

NSTEMI: Nicht- ST- Elevationsmyokardinfarkt; STEMI: ST- Elevationsmyokardinfarkt; IABP: intraaortale

Ballonpumpe, LAD: left anterior descending coronary artery = Ramus interventrikularis anterior; LCX: left circumflex artery = Ramus circumflexus; RCA: right coronary artery = A. coronaria dextra; ACVB: aortocoronarer Venenbypass;

KHK: koronare Herzkrankheit

Tabelle 16 Vormedikation unterteilt nach ADMA- Tertilen

		ADMA- Tertile				
		Alle	1	2	3	p- Wert
		Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	(X ² - Test)
ASS	ja	105 (37%)	31 (34%)	37 (38%)	37 (38%)	0,782
Lipidsenker	ja	56 (20%)	16 (17%)	21 (21%)	19 (20%)	0,782
Beta- Blocker	ja	112 (39%)	30 (33%)	41 (42%)	41 (43%)	0,304
ACE- Hemmer	ja	84 (30%)	25 (27%)	25 (26%)	34 (36%)	0,247
Angiotensin II- Blocker	ja	33 (12%)	11 (12%)	14 (14%)	8 (9%)	0,455
Diuretikum	ja	69 (24%)	17 (19%)	25 (26%)	27 (28%)	0,265
Insulin	ja	39 (13%)	8 (9%)	14 (14%)	17 (17%)	0,232
Antidiabetika oral	ja	34 (11%)	12 (13%)	10 (10%)	12 (12%)	0,817

ASS: Acetylsalicylsäure; ACE: Angiotensin- Converting- Enzyme

Tabelle 17 Entlassmedikation unterteilt nach ADMA- Tertilen

		ADMA- Tertile				
		Alle	1	2	3	p- Wert
		Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	(X ² - Test)
ASS	ja	316 (97%)	99 (98%)	110 (98%)	107 (96%)	0,4
Clopidogrel	ja	287 (88%)	96 (95%)	99 (88%)	92 (82%)	0,014
Statin	ja	310 (95%)	97 (96%)	108 (96%)	105 (94%)	0,59
Beta- Blocker	ja	314 (97%)	98 (97%)	109 (97%)	107 (95%)	0,732
ACE- Hemmer	ja	280 (86%)	89 (88%)	92 (82%)	99 (88%)	0,315
Angiotensin II- Blocker	ja	37 (11%)	10 (10%)	18 (16%)	9 (8%)	0,142
Diuretika	ja	141 (43%)	35 (35%)	53 (47%)	53 (47%)	0,103
Aldosteronantagonist	ja	25 (8%)	7 (7%)	7 (6%)	11 (10%)	0,57

ASS: Acetylsalicylsäure; ACE: Angiotensin- Converting- Enzyme

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung der vorliegenden Doktorarbeit unterstützt haben.

Dieser Dank gilt besonders:

Herrn Prof. Dr. Schunkert für die Ermöglichung der Arbeit in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Weil für die Vergabe des Themas und die unterstützende Betreuung.

Dem Team des Herzkatheterlabors für die Duldung meiner ständigen Anwesenheit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archives der Inneren Medizin und der Labore, insbesondere Frau Büniger, für die Einsicht in die notwendigen Daten.

Dem Team des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf für die Messung der ADMA- Proben und die Hilfe bei der Literaturrecherche.

Herrn Prof. Dr. Maas für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Frau Ann- Kathrin von Hielmcrone, Frau Sabrina Römer, Frau Kerstin Rost und Frau Rita Schulze für die Durchsicht des Manuskriptes, Denkanstöße und die unermüdliche Tilgung der Rechtschreibfehler.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die Geduld und moralische Unterstützung.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Karen Schulze
Geburtsdatum: 10.04.1985
Geburtsort: Oldenburg (Oldb)
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schulbildung:

1991 bis 1995 Grundsule Schwei
1995 bis 2003 Jade- Gymnasium, Jaderberg
2003 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung:

2003 bis 2010 Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2009 bis 2010 Praktisches Jahr
Forschungszentrum Borstel Medizinische Klinik
(Innere Medizin)
Universitätskrankenhaus Schleswig- Holstein Campus
Lübeck (Neurologie)
DRK- Krankenhaus Ratzeburg (Chirurgie)
2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Promotion:

2006 Beginn der Doktorarbeit