

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen Homoarginin und NT-proBNP
bei PatientInnen mit arteriellem Hypertonus**

eingereicht von

Mark Leitner

geb. am 11. April 1989

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

durchgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von den Betreuern

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Pilz, Ph.D. und

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Tomaschitz

INHALTSÜBERSICHT

DANKSAGUNGEN	II
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	III
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IV
ZUSAMMENFASSUNG	VII
ABSTRACT	VIII
INHALTSVERZEICHNIS	IX

DANKSAGUNGEN

Ich möchte mich vor allem bei meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Pilz, Ph.D. für das Bereitstellen des Themas, seine stetige Hilfsbereitschaft bei allen Fragestellungen sowie für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt natürlich auch meinen Eltern Dagmar und Wolfgang, die mich während des gesamten Studiums sowohl finanziell, als auch in jeder anderen erdenklichen Weise unterstützt und mir somit eine unbeschwerte Zeit ermöglicht haben.

Für das Korrekturlesen und die stets konstruktiven Kommentare möchte ich meiner Freundin Martina ein großes Dankeschön aussprechen.

Zuletzt danke ich meinen Freunden und Kommilitonen, die dazu beigetragen haben, dass die Studienzeit für immer unvergesslich bleiben wird.

Ihnen allen widme ich diese Arbeit!

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche deutlich kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06. September 2012

Mark Leitner

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

1,25(OH)₂D	Calcitriol
25(OH)D	Calcifediol
4D-Studie	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
a	adjustiert
AARR	Aldosteron/aktives Renin Ratio
Abb.	Abbildung
Abw.	Abweichung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	Akutes Coronarsyndrom
AGAT	L-Arginin:Glycinamidinotransferase
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
AP	alkalische Phosphatase
art.H.	arterieller Hypertonus
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
BALP	bone alkaline phosphatase
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
df	Freiheitsgrade (degrees of freedom)
diast.	diastolisch
DM	Diabetes Mellitus
EF	ejection fraction
EH	essentieller Hypertonus
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
F	F-Ratio
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen (in einer Sekunde)

GAA	Guanidinoacetat
GATM	siehe AGAT
GECOH-Studie	Graz endocrine causes of hypertension - Studie
Ges.	Gesamt
gew.	gewichtet
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Harg	Homoarginin
HbA_{1c}	Glykohämoglobin
HDL-C	high density lipoproteine cholesterol
HI	Herzinsuffizienz
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie (high performance liquid chromatography)
HWZ	Halbwertszeit
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL-C	low density lipoproteine cholesterol
LKH	Landeskrankenhaus
log(e)	natürlicher Logarithmus
LURIC-Studie	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Studie
LVD	linksventrikuläre Dysfunktion
männl.	männlich
Max.	Maximum
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl der Datenpunkte pro Gruppe
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxidsynthase

NT-proBNP	n-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
p(-Wert)	p-value (Signifikanzkoeffizient)
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
r	Korrelationskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIA	Radioimmunoassay
RR	Blutdruck
Sig.	Signifikanz
SIT	Kochsalzbelastungstest (saline infusion test)
sog.	sogenannt
SR	Sinusrhythmus
St.p.	status post
Sy.	Symptomatik
syst.	sytolisch
T	T-Wert (T-Test)
tc	tachycard
TG	Triglyzeride
TNALP	tissue-nonspecific alkaline phosphatase
ungew.	ungewichtet
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VO₂	Sauerstoffvolumen
vs.	versus (gegen)
weibl.	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
β-CTxs	serum beta-type 1 collagen carboxyterminal telopeptide

ZUSAMMENFASSUNG

Einführung: Homoarginin (Harg) ist ein nicht-essentielles kationisches Aminosäurederivat, welches hauptsächlich in der Niere aus der Vorstufe Lysin synthetisiert, aber auch in geringen Mengen mit der Nahrung aufgenommen wird. Es spielt vermutlich eine Rolle im Energie- und Knochenstoffwechsel, außerdem scheint es ein Substrat der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) zu sein. Assoziationen mit anderen Biomarkern werden vermutet. Homoarginin ist derzeit im Fokus intensiver Forschungsaktivitäten, da niedrige Homoargininspiegel mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, wobei die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen größtenteils noch ungeklärt sind.

Studienhintergrund und Hypothese: Wir analysierten retrospektiv Daten von 192 PatientInnen der Graz endocrine causes of hypertension - Studie, einer prospektiven Single-Center Studie bei PatientInnen mit arteriellem Hypertonus. Die primäre Hypothese war, dass die Homoargininspiegel invers mit den Spiegeln von NT-proBNP, einem Marker der Herzinsuffizienz, korrelieren. Darüber hinaus wurden mögliche Assoziationen mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren evaluiert.

Material und Methoden: Es wurde auf Assoziationen der Homoargininspiegel mit systolischem und diastolischem Blutdruck, Kreatinin, BMI, Serum-Na, HbA_{1c}, NT-proBNP, CRP, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden getestet. Die Messungen wurden mittels üblicher Routine-Labormethoden, verschiedener RIA ASSAYS und HPLC-Methode ausschließlich in den Labors der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

Ergebnisse: Wir wiesen eine Assoziation zwischen Homoarginin und NT-proBNP nach (Beta -0,261, $p < 0,001$), welche selbst nach Adjustieren für Alter, Geschlecht, syst. RR, $\log_{(e)}\text{HbA}_{1c}$, $\log_{(e)}\text{Kreatinin}$ und Body Mass Index statistisch signifikant bleibt (Beta -0,129, $p = 0,040$). In der Studienpopulation war Homoarginin zudem assoziiert mit Triglyzeriden ($p = 0,002$), Alter ($p = 0,009$), HDL-C ($p = 0,034$) und BMI ($p = 0,041$).

Résumé: Die Ergebnisse der GECOH-Studie weisen auf einen Zusammenhang zwischen Homoarginin und Herzinsuffizienz sowie bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren hin. Weitere Studien sind angezeigt, um das Potenzial von Homoarginin beziehungsweise seines Stoffwechsel für die Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zu erforschen.

ABSTRACT

Introduction: Homoarginine (Harg) is a non-essential cationic amino acid, which is mainly synthesized by the kidney from its precursor lysine but it is also contained in certain food stuffs. Accumulating evidence suggests that Harg may be involved in energy and bone metabolism and that it may serve as a substrate for nitric oxide synthase (NOS). Harg could also be related to various other biomarkers. It is currently the subject of intensive research because low Harg levels indicate a significantly increased cardiovascular risk. Underlying pathophysiological mechanisms for this relationship remain, however, largely unknown.

Background and hypothesis: We analyzed retrospectively data of 192 patients of the Graz endocrine causes of hypertension - Study, a prospective single-center study including patients with arterial hypertension. Our prime aim was to evaluate whether Harg is associated with NT-proBNP, a marker of heart failure. In addition, we also analysed potential associations of Harg with other cardiovascular risk factors.

Material and methods: We tested for associations of serum levels of homoarginine with systolic and diastolic blood pressure, creatinine, BMI, serum sodium, HbA_{1c}, NT-proBNP, CRP, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyzerides. Measurements were performed by routine laboratory methods, various RIA ASSAYS and HPLC-method and were exclusively performed at the laboratories of the Medical University of Graz.

Results: We observed an association between homoarginine and NT-proBNP (beta -0.261, $p < 0.001$), which remained statistically significant after adjusting for age, sex, syst. blood pressure, $\log_{(e)}$ HbA_{1c}, $\log_{(e)}$ creatinine and body mass index (beta -0.129, $p = 0.040$). In our population, Harg was furthermore associated with triglyzerides ($p = 0.002$), age ($p = 0.009$), HDL-cholesterol ($p = 0.034$) and BMI ($p = 0.041$).

Conclusion: The results of the GECOH-Study suggest an association of homoarginine with heart failure and some cardiovascular risk factors. Further studies are warranted to evaluate the potential of Harg and its metabolism for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung [1-3]

1.1. H_0 -Hypothese	1
1.2. GECO - Studienhintergrund	1

2. Allgemeiner Teil [4-19]

2.1. Homoarginin [4-10]

2.1.1. Struktur und Eigenschaften	4
2.1.2. Metabolismus	5
2.1.3. Assoziation mit anderen Biomarkern	7
2.1.3.1. Homoarginin und Stickstoffmonoxid	7
2.1.3.2. Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität	8
2.1.3.3. Homoarginin im Knochenstoffwechsel	9
2.1.3.4. Assoziation mit anderen Risikofaktoren	10

2.2. NT-proBNP [11-13]

2.2.1. Struktur und Eigenschaften	11
2.2.2. Metabolismus	12
2.2.3. Diagnostische Aussagekraft	12

2.3. Herzinsuffizienz [14-19]

2.3.1. Definition und Klassifikation	14
2.3.2. Epidemiologie	15
2.3.3. Pathogenese	15
2.3.4. Klinische Symptomatik	16
2.3.4.1. Framingham-Kriterien	16
2.3.5. Diagnostik	17
2.3.6. Therapie	18
2.3.6.1. Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion	19

3. Material und Methoden [20-22]

3.1. Patientenkollektiv	20
-------------------------------	----

3.2. Untersuchte Variablen und Messmethodik	20
3.2.1. Durchführung der Blutabnahmen	20
3.2.2. Labormethoden	21
3.3. Statistische Analyse	22
4. Ergebnisse [23-36]	
4.1. Datensätze	23
4.2. Zusammenhang zwischen Homoarginin und NT-pro-BNP	36
5. Diskussion [37-39]	
5.1. Limitationen der Studienergebnisse	37
5.2. Stärken der Studie und vergleichbare Ergebnisse	38
5.3. Diagnostik und mögliche Therapieansätze	38
6. Anhang [40-45]	
6.1. Abbildungsverzeichnis	40
6.2. Tabellenverzeichnis	41
6.3. Referenzen	42
6.4. Curriculum Vitae/About the author	45

1. Einleitung

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden retrospektiv Patientendaten der Graz Endocrine Causes of Hypertension- (GECOH-) Studie ausgewertet und primär auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Homoarginin, einem Metaboliten der Aminosäure Lysin, und NT-proBNP, einem Marker der Herzinsuffizienz, untersucht. Zusätzlich versuchte man herauszufinden, ob statistisch signifikante Assoziationen mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie RR, Blutfetten, Entzündungsparametern, Elektrolyten, Alter oder dem Geschlecht bestehen. Diese Fragestellungen sind insofern von großer Relevanz, da erst kürzlich gezeigt wurde, dass niedrige Homoargininspiegel in Zusammenhang mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stehen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht genau geklärt, es wird aber ein Zusammenhang mit dem Energiestoffwechsel des Herzens sowie mit der Metabolisierung und Synthese von Stickstoffmonoxid, einem potenten Vasodilatator, vermutet.

1.1. H_0 -Hypothese

Es wurde ein inverser Zusammenhang zwischen Homoarginin und NT-proBNP als Primärhypothese vermutet.

1.2. GECOH-Studienhintergrund

Von Februar 2009 bis April 2011 wurde an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz eine prospektive Single-Center-Studie zum Thema endokrin bedingter arterieller Hypertonus durchgeführt. Primäres Ziel der Studie war es, die Testgenauigkeit der Aldosteron/aktivem Renin - Ratio (AARR) und des Kochsalzbelastungstests (SIT) beim Screening auf einen primären Hyperaldosteronismus (PHA), sowie deren Beeinflussung durch etwaige Zusatzmedikationen (wie zum Beispiel Beta-Blocker) zu evaluieren.

Während der bisherigen Studienlaufzeit wurden 192 Patienten rekrutiert, welche bezüglich ihres kardiovaskulären Risikoprofils untersucht wurden. Die bisherigen Auswertungen der GECOH-Studie fokussierten sich hauptsächlich auf mögliche gegenseitige Einflüsse zwischen den Serumspiegeln von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D,

sytolischem und diastolischem Blutdruck, sowie der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Im Rahmen der GECOH-Studie wurde nach genauer Abklärung des endokrinen Hypertonus bei 182 PatientInnen die Diagnose Essentieller Hypertonus (EH) gestellt und bei 10 PatientInnen ein Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) diagnostiziert. Im Rahmen der diesbezüglichen Abklärung auf einen PHA wurde sowohl die Bestimmung der aktiven Aldosteron zu Renin Ratio (AARR) durchgeführt als auch ein Kochsalzbelastungstest (=Saline Infusion Test [SIT]) gemacht. Als Grenzwerte hierfür wurden eine AARR $\geq 5,7\text{ng/dL/ng/L}$ bzw. eine Aldosteronkonzentration, welche nach SIT $\geq 10\text{ng/dL}$ beträgt, entsprechend internationaler Richtlinien festgelegt, wobei zur Diagnosstellung PHA sowohl die AARR als auch der SIT pathologisch erhöhte Werte aufweisen mussten.

In die Studie eingeschlossen wurden volljährige PatientInnen kaukasischer Herkunft, welche im Sinne eines sogenannten „written informed consent“ nach entsprechender Aufklärung in die Studie eingewilligt hatten. Es wurden ausschließlich PatientInnen mit arteriellem Hypertonus in der GECOH-Studie untersucht, wobei dazu zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt sein musste;

- zweimalig gemessener Blutdruck über 140/90mmHg,
- mittlerer ambulanter arterieller 24h-Blutdruck über 125/80mmHg,
- zu Hause gemessener Blutdruck über 130/85mmHg
- oder laufende antihypertensive Therapie.

Als Ausschlusskriterien wurden eine signifikant eingeschränkte Nierenfunktion ($\text{GFR} < 30\text{mL/min/1,73m}^2$), schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh B und C), schwere Herzinsuffizienz (NYHA 3 und 4), ein akutes Coronarsyndrom (ACS) innerhalb der letzten zwei Wochen, Therapie mit Immunsuppressiva, Glucocorticoidtherapie, Chemotherapie, Schwangerschaft und Komorbiditäten mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von unter einem Jahr festgelegt. Bei Bedarf wurden auch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte der StudienteilnehmerInnen konsultiert und nach möglichen weiteren Faktoren befragt, welche die Teilnahme an einem SIT unmöglich machen könnten.

Dieses Patientenkollektiv wurde während der Laufzeit der Studie auf Unterschiede in den zwei Diagnosegruppen bezüglich der Parameter des RAAS untersucht. Dabei konnten signifikant höhere Parathormonspiegel (67,8 +/- 26,9 pg/ml vs. 46,5 +/- 20,9 pg/ml, p=0,002) und signifikant niedrigere Calciumkonzentrationen (2,35 +/- 0,10 vs. 2,26 +/- 0,10 mmol/L, p=0,013) bei den PatientInnen mit PA detektiert werden. Zudem wurde ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem arteriellen Hypertonus nachgewiesen, der vermutlich nicht, beziehungsweise nicht ausschließlich, über das RAAS-System mediiert sein dürfte⁽¹⁾.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Homoarginin

2.1.1. Struktur und Eigenschaften

Homoarginin ist ein nicht essentielles kationisches Aminosäurederivat. Bisherige Forschungsarbeiten über den Homoargininstoffwechsel deuten darauf hin, dass Homoarginin hauptsächlich in der Niere durch Metabolisierung seiner Vorstufe Lysin entsteht. Dem zufolge weisen PatientInnen mit verringerter Nierenfunktion auch niedrigere Homoargininspiegel auf, was in einer rezenten Studie bei DialysepatientInnen auch eindrucksvoll gezeigt werden konnte⁽²⁾. Strukturell unterscheidet sich Harg von Arginin durch eine zusätzliche Methylgruppe in der Kohlenstoffseitenkette (siehe Abb.2).

Homoarginin scheint aber nicht nur endogen im Stoffwechsel synthetisiert zu werden sondern kommt außerdem in geringen Mengen natürlich in der Nahrung, so zum Beispiel im Samen der Platterbse (*Lathyrus cicera* und *Lathyrus sativus*), vor. Bisher konnte Homoarginin zudem in einigen Körperflüssigkeiten (Harn, Plasma und Liquor) nachgewiesen und in Leber, Niere sowie dem Gehirn bestimmt werden.

Die physiologische Plasmakonzentration liegt in etwa zwischen 0,4 µmol/L und 0,8 µmol/L⁽³⁾.

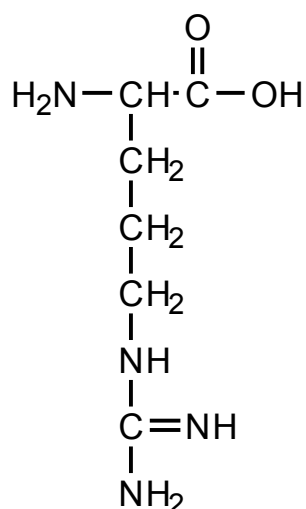


Abb.1: Chemische Struktur von Arginin

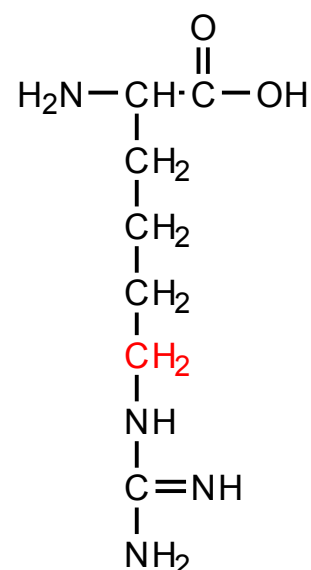


Abb.2: Chemische Struktur von Homoarginin

2.1.2. Metabolismus

Es wird vermutet, dass Homoarginin bei der enzymatischen Umwandlung von Ornithin als Nebenprodukt eines alternativen Harnstoffzyklus gebildet wird, beziehungsweise dass es durch eine andere enzymatische Amidierungsreaktion im Körper entsteht. Somit scheint es zwei Stoffwechselwege zu geben, die zur Synthese von Homoarginin führen können. Diese beiden Möglichkeiten werden im Folgenden kurz dargestellt⁽³⁾;

1. in einem alternativen Harnstoffzyklus (Abb.3) oder
2. in einer Amidierungsreaktion durch das Enzym AGAT (Abb.4).

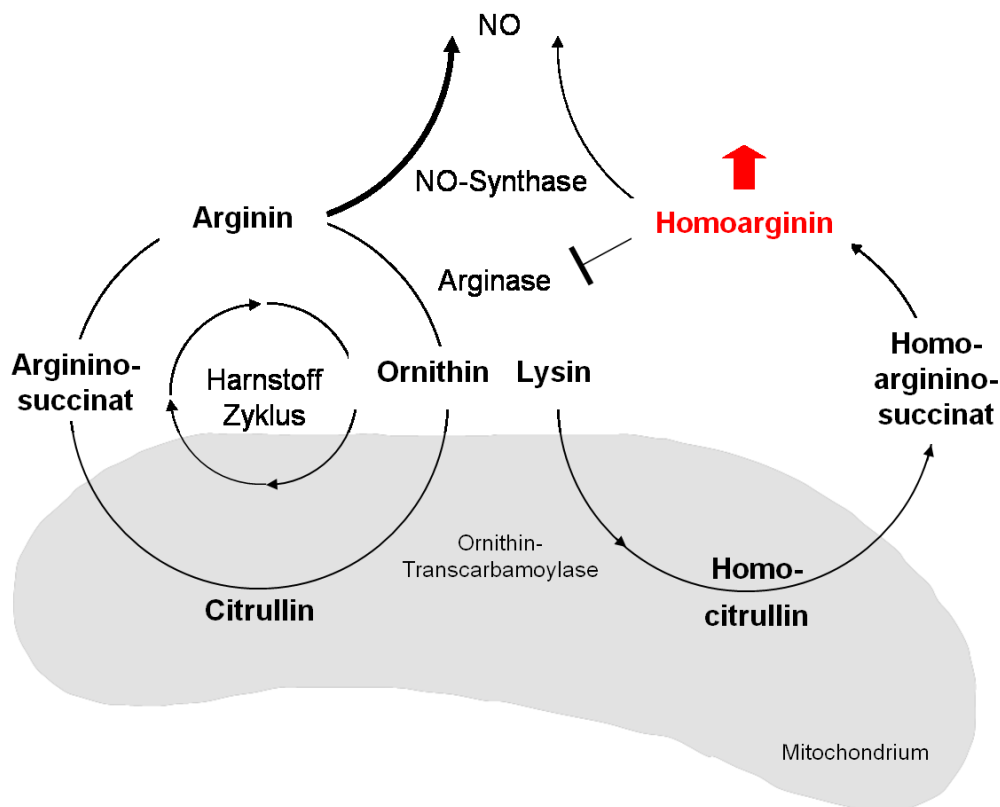


Abb.3: Möglicher Stoffwechselweg von Homoarginin in einem alternativen Harnstoffzyklus.

In diesem Modell eines möglichen Homoarginin-Stoffwechselweges (siehe Abbildung 3) wird Lysin, welches als Homolog von Ornithin zu betrachten ist, mittels Ornithin-Transcarbamoylase (=mögliches Schlüsselenzym der Homoargininsynthese) analog zum klassischen Harnstoffzyklus verstoffwechselt. Dieses Enzym katalysiert neben seiner hohen Affinität zu Ornithin ebenfalls die Transaminierung von Lysin. Dadurch wird die Synthese von Homoarginin initiiert und es kommt in weiterer Folge über das Stoffwechselzwischenprodukt Homoargininosuccinat zur Entsehung von Homoarginin^(2,3).

Mithilfe des abgebildeten Schemas lässt sich zudem der Einfluss von Homoarginin auf den NO-Stoffwechsel erklären (siehe Abbildung 3). Durch Hemmung der Arginase und der daraus resultierenden höheren Verfügbarkeit von Arginin, dem Hauptsubstrat der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS), kommt es nämlich zu einer vermehrten Produktion von NO, wodurch wiederum möglicherweise die antihypertensive Potenz von Homoarginin zu erklären wäre, da NO als starker Vasodilatator fungiert (zur genaueren Erklärung siehe Kapitel 2.1.3.1)⁽²⁾.

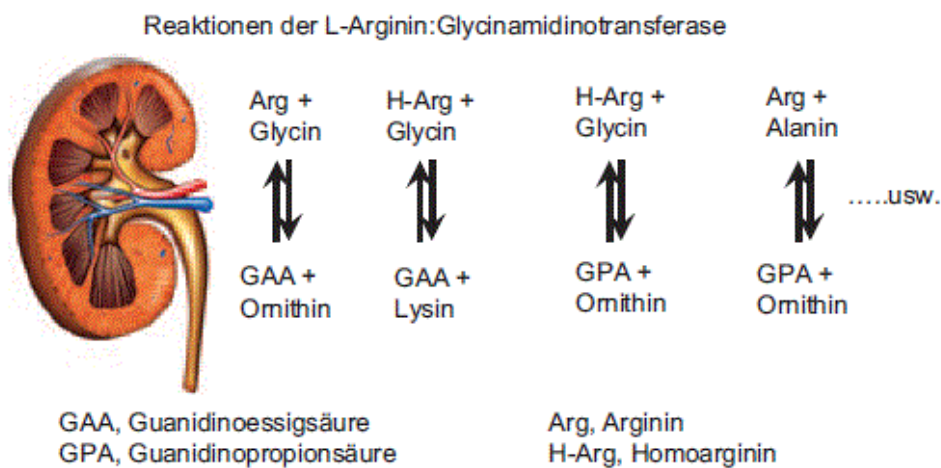


Abb.4: Möglicher Syntheseweg von Homoarginin (hauptsächlich in der Niere) durch die AGAT.

Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, ist die AGAT (L-Arginin:Glycinamidinotransferase), welche auch GATM abgekürzt werden kann, ein wichtiges Enzym für die Kreatinbiosynthese. Sie katalysiert den Umbau von Arginin und Glycin zu Guanidinoacetat (GAA) und Ornithin, welches wiederum zu Kreatinin weiterverarbeitet wird⁽³⁾. Kreatinin selbst dient dem Organismus auf der einen Seite als pH-Puffer und agiert andererseits als „Energy Shuttle“ für phosphatgebundene Energieformen, in erster Linie ATP⁽⁴⁾.

Das seltene Krankheitsbild des angeborenen AGAT-Mangels wurde im Jahr 2000 erstmals von Bianchi et al. beschrieben. Als Symptome wurden unter anderem nicht-spezifische Entwicklungsstörungen, mentale Retardierung, autistisches Verhalten, Fieberkrämpfe und Hypotonie beschrieben. Die Erkrankung manifestiert sich üblicherweise schon vor dem ersten Lebensjahr. Diagnostisch findet man in diesem Fall unter anderem niedrige Plasma-Kreatininspiegel⁽⁵⁾. Die AGAT-Enzymaktivität lässt sich mittels spezifischer Flüssigchromatographie oder Massenspektrometrie in Herzmuskel- und Nierenproben messen⁽⁶⁾. Ob die bei dieser Erkrankung vorhandenen niedrigen Blutdruckwerte mit

einem Energiedefizit im Herzen und folglich erniedrigter Herzleistung in Zusammenhang stehen, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht untersucht worden. Dies wäre aber eine interessante Hypothese für zukünftige Forschungsarbeiten.

2.1.3. Assoziation mit anderen Biomarkern

Da man bisher davon ausgegangen ist, dass die Homoargininspiegel weitestgehend konstant sind, kam es als Referenzgröße und endogener Standard bei etlichen Analyseverfahren zum Einsatz⁽³⁾. Neueste Forschungsergebnisse zeigten jedoch eine teils reversible Hochregulation der AGAT bei Patienten und PatientInnen mit Herzinsuffizienz, was vermutlich auf den erhöhten Energiebedarf des in seiner Funktion eingeschränkten oder dekompensierten Myokards zurückzuführen ist und sich ebenfalls auf den Homoargininspiegel auswirken müsste⁽⁷⁾. Wenn die Homoargininspiegel nun jedoch physiologischen Schwankungen unterworfen sind, schlägt sich das natürlich auch auf den errechneten Wert der Zielgröße nieder und es kommt zu einer Verfälschung dieser, sofern bei den Messungen Homoarginin als Standard genommen wurde. Der auftretende Fehler ist umso größer, je niedriger die Homoargininkonzentration und die Konzentration der zu bestimmenden Substanz des Patienten ist⁽²⁾. Deshalb ist Homoarginin als Referenzgröße bei der Bestimmung anderer Biomarker suboptimal und sollte hier nach Möglichkeit nicht mehr eingesetzt werden.

Verschiedenste Studien der letzten Jahre haben einige signifikante Assoziationen zwischen Homoarginin und anderen Biomarkern, v.a. kardiovaskulären Risikofaktoren, gezeigt. Allgemein wird vermutet, dass Homoarginin eine entscheidende Rolle im NO- und Energiestoffwechsel spielt. Statistische Analysen haben ergeben, dass niedrige Homoargininspiegel mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind, wobei der genaue Pathomechanismus bis dato noch größtenteils unbekannt ist. Dazu gibt es jedoch einige interessante Ansätze, welche weiter unten etwas detaillierter angeführt und diskutiert werden.

2.1.3.1. Homoarginin und Stickstoffmonoxid

Die Stickstoffmonoxid-Synthase, welche das NO freisetzt beziehungsweise synthetisiert, setzt Arginin als Hauptsubstrat um. Stickstoffmonoxid induziert die endotheliale Relaxation und agiert somit in gewisser Weise als eine Art kardiovaskulärer

Schutzfaktor⁽³⁾. Erst kürzlich wurde in experimentellen Beobachtungsstudien nachgewiesen, dass Homoarginin neben einigen anderen Aminosäurederivaten ebenfalls als Reaktionspartner der NOS (siehe Abb.3) agiert und somit, wie Arginin, als NO-Vorläufersubstanz kardiovaskulär protektiv wirken könnte. Auch wurde zum Beispiel in Zellversuchen gezeigt, dass die Homoarginin-Umsetzungsrate durch die NOS circa 75% derer des Arginins erreicht^(8,9). Im Tierversuch konnte nach intravenöser Applikation von Homoarginin der arterielle Mitteldruck von Ratten von 145(+/- 3) auf 122(+/- 5) mmHg gesenkt werden, wodurch eine antihypertensive Potenz von Homoarginin nahegelegt wird⁽¹⁰⁾. Zum anderen bewiesen Studien, dass Homoarginin einen geringgradig inhibitorischen Effekt auf Arginase besitzt, was im Tierversuch mit Ratten durch eine beobachtete signifikante Senkung der Harnstoffausscheidung entdeckt wurde^(11,12). Durch diese Hemmung von Arginase könnte der Arginin-Abbau im Körper reduziert werden wodurch dann vermehrt Arginin zur NO-Synthese durch die NOS verfügbar wäre.

2.1.3.2. Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität

Nach gemeinsamer Auswertung der Daten von 3305 kaukasischen PatientInnen der LURIC- (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study, eine prospektive Kohortenstudie zur Erhebung von Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung) und der 4D- (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie, welche Patienten und Patientinnen mit Typ 2 Diabetes Mellitus und einer Dialysedauer von unter zwei Jahren rekrutierte) Studie, wurde die allgemeine Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch Homoarginin statistisch quantifiziert und graphisch dargestellt (siehe Tabelle 1). Das Patientenkollektiv wurde in vier Quartilen, entsprechend ihrer Homoargininspiegel, eingeteilt⁽³⁾.

Quartile	Gesamtmortalität		Kardiovaskuläre Mortalität	
	LURIC-Studie	4D-Studie	LURIC-Studie	4D-Studie
1	3,0 (2,3-3,8)a	2,0 (1,6-2,6)a	4,1 (3,0-5,7)a	2,0 (1,4-2,9)a
2	1,7 (1,3-2,2)a	1,8 (1,4-2,3)a	2,2 (1,6-3,2)a	2,1 (1,5-3,0)a
3	1,2 (0,9-3,4)	1,2 (1,0-1,6)	1,6 (1,1-2,2)	1,4 (1,0-2,0)
4	1		1	1

Tab.1: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach Meinitzer et al. in Abhängigkeit von der Homoargininkonzentration (95% CI, a=adjustiert).

Die Quartilsgrenzen für Studienteilnehmer aus der LURIC-Studie wurden nach aufsteigenden Homoargininwerten wie folgt eingeteilt; von Gruppe 1 mit Serumhomoargininspiegeln von $<1,85\mu\text{mol/L}$ bis Gruppe 4 mit Spiegeln von $>3,1\mu\text{mol/L}$. Dabei ergaben sich für Patientinnen und Patienten aus der ersten Quartile gegenüber derer aus der vierten, ein dreifach höheres Gesamt- und ein 4,1-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko⁽³⁾.

Für die DialysepatientInnen aus der 4D-Studie, deren Quartilsgrenzen von Gruppe 1 ($<0,87\mu\text{mol/L}$) bis Gruppe 4 ($>1,4\mu\text{mol/L}$) lagen, ergab sich ein zweifach erhöhtes Risiko für beide Ereignisse. Diese Daten zeigen einen statistisch signifikanten, indirekt proportionalen Zusammenhang zwischen dem Homoargininspiegel und der Mortalität, insbesondere durch kardiovaskuläre Ereignisse⁽³⁾. Zusammengefasst zeigen diese Auswertungen, dass Homoarginin bei Dialysepatientinnen und -patienten deutlich vermindert ist und dass niedrige Homoargininwerte ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse ist.

2.1.3.3. Homoarginin im Knochenstoffwechsel

Als bekannter Hemmfaktor der BALP (bone alkaline phosphatase) und TNALP (tissue-nonspecific alkaline phosphatase) ist es nicht verwunderlich, dass Homoarginin auch im Knochenstoffwechsel eine Rolle zu spielen scheint. Es wurde festgestellt, dass ein inverser Zusammenhang zu beta-CTxs ($r=-0,26$; $p<0,001$) und Osteocalcin ($r=-0,21$; $p<0,001$) besteht und Homoarginin somit möglicherweise den Knochenstoffwechsel etwas bremsen könnte. Außerdem scheint Homoarginin die Frakturhäufigkeit signifikant zu senken, was nicht zuletzt auf eine relativ höhere Knochendichte bei relativ höheren Homoargininspiegeln zurückzuführen ist. Es sind weitere Studien angezeigt um eindeutig zu bestätigen, dass Homoarginin an der Pathogenese von muskuloskelettalen Erkrankungen beteiligt ist beziehungsweise zu evaluieren, ob auch eine Supplementierung mit Homoarginin einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel hätte⁽¹³⁾.

2.1.3.4. Assoziation mit anderen Risikofaktoren

Ebenfalls nach Auswertung des Patientenkollektives dieser beiden oben angeführten Studien (LURIC und 4D) konnte eine positive Korrelation zwischen Homoargininkonzentration und angiographischer Auswurfleistung des Herzens (ejection fraction = EF) detektiert werden ($r=0,20$, $p<0,001$). Diese Studien wurden auch zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Homoarginin und Nierenfunktion und anderen Biomarkern herangezogen und es stellte sich heraus, dass eine Assoziation mit GFR ($r=0,25$, $p<0,001$), Fibrinogen ($r=-0,25$, $p<0,001$), D-Dimer ($r=-0,28$, $p<0,001$) und AP ($r=-0,22$, $p<0,001$) besteht. Experimentelle Studien haben darüber hinaus ergeben, dass Homoarginin antihypertensive und antithrombotische Potenz besitzt und die Insulinsekretion steigern kann, wobei diese v.a. in Zell- und Tierstudien erhobenen Erkenntnisse erst beim Menschen untersucht werden müssen^(2, 7, 14).

Zudem zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit endothelialen Adhäsionsmolekülen intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)($r=-0,16$, $p<0,001$) und vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)($r=-0,23$, $p<0,001$). Diese Daten legen einen Zusammenhang von Homoarginin mit endothelialer Dysfunktion nahe, wobei dies durch eine Beeinflussung des NO Stoffwechsels mediiert sein könnte. Aufgrund des oben dargestellten Metabolismus von Homoarginin ist eine hier ebenfalls entdeckte signifikante Beeinflussung der Spiegel von Lysin und Arginin durch Homoarginin nicht verwunderlich⁽²⁾.

Weiters besteht ein signifikanter Zusammenhang mit dem Entzündungsparameter CRP ($r=-0,27$, $p<0,001$) und dem BMI ($r=0,19$, $p<0,001$). Schlussendlich wurde eine besonders signifikante ebenfalls inverse Korrelation mit NT-proBNP festgestellt ($r=-0,33$, $p<0,001$), was zum Kernthema dieser Arbeit überleitet⁽³⁾.

Das alles qualifiziert Homoarginin möglicherweise dazu, bald als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor in der klinischen Routinediagnostik bestimmt zu werden und eröffnet vielleicht auch neue therapeutische Ansatzmöglichkeiten zur Senkung der Gesamtmortalität kardiovaskulärer Erkrankungen.

2.2. NT-proBNP

2.2.1 Struktur und Eigenschaften

NT-proBNP ist das aus 76 Aminosäuren bestehende Aminoterminalpeptid des kardialen Peptidhormons proBNP, wirkt nach seiner Aufspaltung allgemein als vasodilatatorischer Botenstoff und fördert die Salz- und Harnausscheidung in der Niere. Dieser Effekt wird auch teilweise über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) vermittelt^(15, 16).

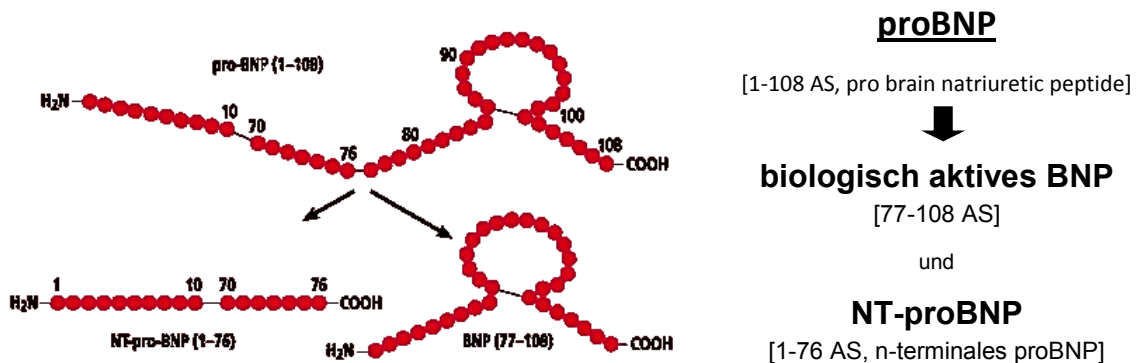


Abb.5: Struktur von proBNP und Aufspaltung durch Proteasen in NT-proBNP und aktives BNP

2004 wurden in einer Publikation von McDonagh et al. Serumkonzentrationen von NT-proBNP von gesunden ProbandInnen, PatientInnen mit links-ventrikulärer Dysfunktion (LVD) und PatientInnen mit Herzinsuffizienz (HI) verglichen. Es wurden folgende mittlere Serumkonzentrationen gemessen (siehe Tabelle 2)⁽¹⁷⁾;

Konzentrationen von NT-proBNP bei

gesunden ProbandInnen, LVD-PatientInnen und Herzinsuffizienz-PatientInnen:

gesunde Individuen:	20 pg/ml
PatientInnen mit LVD:	117,3 pg/ml
PatientInnen mit HI:	269,6 pg/ml

Tab.2: NT-proBNP-Spiegel bei variablen Komorbiditäten

Zudem wurden in verschiedensten klinischen Studien höhere Spiegel von NT-proBNP bei Individuen höheren Alters beobachtet, ebenso scheint weibliches Geschlecht für eine höhere Konzentration prädispositionierend zu sein⁽¹⁷⁾.

2.2.2. Metabolismus

ProBNP agiert als eine Art „biochemischer Dehnungsmarker“, wird im Rahmen eines Kompensationsmechanismus bei Ventrikel(über)dehnung vom Myokard ausgeschüttet und ist dann im Blut nachweisbar. Die Synthese wird durch die Stärke und die Dauer der mechanischen Beanspruchung reguliert, es wird außerdem nach neurohumoraler Stimulation durch Noradrenalin und Angiotensin II vermehrt produziert⁽¹⁶⁾.

Die Bildung erfolgt somit praktisch ausschließlich im Herzen. Dadurch qualifizieren sich BNP und seine Spaltprodukte als gute Marker zur Beurteilung des kardialen Zustandes und lassen Rückschlüsse auf die myokardiale Funktion beziehungsweise den Volumenstatus der Patientin oder des Patienten zu (siehe Kapitel 2.2.3.).

Während der Freisetzung aus den Kardiomyozyten wird es durch Proteasen in das biologisch aktive BNP und in das (hormonell inaktive) n-terminale proBNP (NT-proBNP) aufgespalten, welche dann äquimolar im peripheren Blut vorliegen und gemessen werden können (siehe Tabelle 3)¹⁸⁾.

2.2.3. Diagnostische Aussagekraft

BNP und NT-proBNP bei chronischer HI:			
BNP	<100pg/ml	100-400pg/ml	>400pg/ml
NT-proBNP	<400pg/ml	400-2000pg/ml	>2000pg/ml
Beurteilung:	HI unwahrscheinlich	HI möglich	HI sehr wahrscheinlich

Tab.3: Serumkonzentrationen bei chronischer Herzinsuffizienz

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, eignen sich sowohl NT-proBNP als auch BNP selbst zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz, jedoch wird bevorzugt auf NT-proBNP zurückgegriffen, da es in höherer Konzentration im peripheren Blut vorliegt und mit zirka 60-120 Minuten eine längere Halbwertszeit hat (BNP hat eine HWZ von zirka 20 Minuten)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

In den aktuellen Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) wird NT-proBNP zur Ausschlussdiagnostik der Herzinsuffizienz empfohlen und kann auch bei Untersuchungen zur Verlaufskontrolle bestimmt werden.

Der Test zur Bestimmung dieser Substanzen hat eine hohe diagnostische Sensitivität sowie vor allem auch einen hohen negativ-prädiktiven Wert von >97%^(18, 21). Allgemein ist zu bemerken, dass der BNP-Spiegel (und auch der NT-proBNP-Spiegel) mit zunehmender Herzinsuffizienz steigt. Die vorliegenden Konzentrationen sind jedoch von einigen Faktoren abhängig. So misst man zum Beispiel falsch hohe Werte bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz, COPD oder Myokarditis, zu niedrige Werte liegen unter anderem bei adipösen PatientInnen vor.

Deshalb sollten die erhobenen Befunde (wie alle Laborwerte) stets kritisch hinterfragt werden und nur im Zusammenhang mit Anamnese, Klinik und Echokardiographiebefund interpretiert werden⁽²²⁾. Zusätzlich muss bedacht werden, dass Markerkonzentrationen im Blut auch durch verschiedenste andere Faktoren wie zum Beispiel Geschlecht, Lebensalter, Grad der Kompensation oder Nierenfunktion beeinflusst werden.

Eine Herzinsuffizienz kann somit bei unterschwelligen Werten vorhanden, muss aber auch nicht die (alleinige) Ursache für eine Erhöhung dieser über den Grenzwert sein⁽¹⁷⁾.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass sich in der täglichen klinischen Routine die Bestimmung von NT-proBNP, vor allem im Hinblick auf die Differentialdiagnose einer kardialen und pulmonalen Dyspnoe, sehr gut etabliert hat. Eine weitergehende kardiologische Abklärung ist bei erhöhten Spiegeln zur Sicherung der Diagnose erforderlich.

2.3. Herzinsuffizienz

2.3.1. Definition und Klassifikation

Als Herzinsuffizienz wird die Unfähigkeit des Herzens zur Förderung des für den Organismus nötigen Herzzeitvolumens bezeichnet. Nach der WHO ergibt sich dadurch eine verminderte physische Belastbarkeit aufgrund der ventrikulären Funktionsstörung. Klinisch liegt deswegen dann eine HI vor, wenn die für eine Funktionsstörung des Herzens typischen Symptome wie Belastungsdyspnoe, Beinödeme und Müdigkeit bestehen^(22, 23).

Prinzipiell kann zwischen Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz und kardialer Globalinsuffizienz unterschieden werden. Klassifizieren kann man die HI mittels NYHA-Klassifikation der New York Heart Association (siehe Tab.4)⁽²²⁾ oder Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association (siehe Tab.5)⁽²³⁾.

NYHA - Stadium	Subjektive Beschwerden bei Herzinsuffizienz
I	Beschwerdefreiheit unter HI-Therapie
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tab.4: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die NYHA-Klassifikation beurteilt die subjektive Leistungsfähigkeit der PatientInnen. Im NYHA-Stadium I liegt dementsprechend zwar eine objektivierbare kardiale Dysfunktion vor, der oder die PatientIn ist unter Therapie jedoch asymptomatisch. In den Stadien II-IV hingegen fühlen sich die PatientInnen bei stärkerer, beziehungsweise leichter Belastung oder sogar schon in Ruhe körperlich eingeschränkt.

AHA-Stadien	
Stadium A	hohes Risiko, an HI zu erkranken, weil verschiedene Risikofaktoren vorhanden sind, die mit HI assoziiert werden, noch nie symptomatisch
Stadium B	strukturelle Herzerkrankung, eng mit HI assoziiert, (noch) asymptomatisch
Stadium C	war schon/ist gerade symptomatisch, strukturelle Herzerkrankung
Stadium D	fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung bei schwerer Symptomatik in Ruhe trotz laufender maximaler Therapie

Tab.5: AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die HI-Klassifikation der American Heart Association, welche Pathogenese und Progredienz der Erkrankung beurteilt, bietet eine Alternative zur Einteilung der HI, wird aber in unseren Breiten eher selten verwendet.

2.3.2. Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten Morbiditäten der immer stärker alternden Bevölkerung in den Industriestaaten dar. In Europa wird die Zahl der Betroffenen mittlerweile schon auf zirka 10 Millionen geschätzt⁽²³⁾. Die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt mit dem Alter zu und beträgt in der fünften Lebensdekade noch unter 1%, in der sechsten und siebenten Lebensdekade bereits 2-5% und ab der achten Lebensdekade fast 10%⁽²⁴⁾. Männer sind gleichmäßig in jeder Altersgruppe um etwa 50% häufiger davon betroffen als Frauen⁽²⁵⁾.

2.3.3. Pathogenese

In 80-90% der Fälle resultiert die Symptomatik der Herzinsuffizienz aus einer ventrikulären Funktionsstörung, in ca. 60% liegt eine systolische Dysfunktion mit einer EF <40% vor⁽²⁶⁾. Liegen hingegen klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz trotz überwiegend erhaltener systolischer Auswurfleistung des Myokards vor (bei in etwa 40% der Betroffenen), geht man von einer diastolischen Funktionsstörung aus⁽²³⁾.

Die koronare Herzerkrankung wird mit bis zu 70% als die häufigste Ursache einer HI geführt, diese ist bei bis zu 50% der betroffenen PatientInnen von einer arteriellen Hypertonie begleitet. Bei den restlichen PatientInnen werden ein arterieller Hypertonus selbst, koronare Herzerkrankungen mit Myokardischämie, Kardiomyopathien, Klappenvitien und metabolische Erkrankungen wie Schilddrüsenfehlfunktionen als ursächlich für die Herzinsuffizienz angenommen. Nach initialer druck- oder volumenbedingter myokardialer Schädigung kommt es nach wiederholtem myokardialen Remodelling und weiteren Zellschäden zu peripherer Vasokonstriktion, massiver Flüssigkeitsretention und starker Arrhythmieeigung, was die Symptomatik der HI erklärt⁽²³⁾.

2.3.4. Klinische Symptomatik⁽²²⁾

- ✓ Linksherzinsuffizienz
 - Rückstauung in den kleinen Kreislauf (Dyspnoe, Orthopnoe, Asthma cardiale, Lungenödem, Zyanose)
 - Low output (Schwäche, Leistungsminderung, zerebrale Minderperfusion)

- ✓ Rechtsherzinsuffizienz
 - Halsvenenstauung
 - Gewichtszunahme (periphere Ödeme)
 - Stauungsleber (besonders bei akuter Dekompensation; eventuell Ikterus, Bilirubin- und Transaminasenerhöhung, Vena cava und Lebervenen sonographisch geweitet, „kardiale Zirrhose“)
 - Stauungsgastritis (Appetitlosigkeit, Meteorismus, „kardiale Kachexie“)
 - Stauungsniere (Proteinurie)

- ✓ Gemeinsame Symptome bei Links- und Rechtsherzinsuffizienz
 - Nykturie (Rückresorption der Ödeme)
 - Sympathikusaktivierung (Tachykardie, Rhythmusstörungen, dritter Herzton (Galopprrhythmus), Pulsus alternans)
 - Herzvergrößerung
 - Pleuraerguss (Stauungstranssudate)

2.3.4.1. Framingham-Kriterien⁽²⁷⁾

Zum Stellen der Diagnose HI müssen entweder mindestens zwei Kriterien 1. Ordnung oder ein Kriterium 1. Ordnung und mindestens zwei Kriterien 2. Ordnung erfüllt werden.

Kriterien 1. Ordnung:

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ▪ paroxysmal nächtliche Dyspnoe/Orthopnoe | ▪ akutes Lungenödem |
| ▪ Halsvenenstauung | ▪ 3. Herzton |
| ▪ pulmonale Rasselgeräusche | ▪ erhöhter zentraler Venendruck |
| ▪ Kardiomegalie | ▪ Zirkulationszeit ≥ 25 Sekunden |
| | ▪ hepatojugulärer Reflux |

Kriterien 2. Ordnung:

- Unterschenkelödeme
- nächtlicher Husten
- Belastungsdyspnoe
- Hepatomegalie
- Pleuraergüsse
- Tachykardie ≥ 120 /Minute
- Vitalkapazität vermindert
- Gewichtsabnahme $>4,5$ kg in 5 Tagen unter Therapie

2.3.5. Diagnostik

- 1) Klinik (Framingham-Kriterien und/oder NYHA-Stadium und/oder AHA-Stadium, Belastungstests)
- 2) BNP und NT-proBNP
- 3) Bildgebung: Echokardiographie, Dopplersonographie, Röntgen-Thorax, MRT
- 4) Invasive Diagnostik (Herzkatheter)
- 5) EKG, Blutbild, klinische Chemie, Urinstatus

Tab.6: Diagnostik der Herzinsuffizienz

- ad 1) Framingham-Kriterien → siehe Kapitel 2.3.4.1.
NYHA-Stadium → siehe Kapitel 2.3.1.
AHA-Stadium → siehe Kapitel 2.3.1.
Belastungstests

→ Belastungstests spielen bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz mittlerweile eine untergeordnete Rolle und kommen hauptsächlich zur Objektivierung der kardialen Leistungsfähigkeit und zur Beurteilung des Therapieerfolges bei chronischer HI zum Einsatz. Dazu eignet sich zum Beispiel der 6-Minuten-Gehtest, zur subjektiven Beurteilung der Dyspnoe durch den Patienten wird unter anderem die sogenannte Borg-Skala eingesetzt. Es werden die maximale Sauerstoffaufnahme und die Belastungszeit gemessen. Eine $VO_2 < 10 \text{ ml/kgKG/min}$ spricht hier für ein hohes Risiko⁽²³⁾.

- ad 2) BNP und NT-proBNP → siehe Kapitel 2.2.3.

- ad 3) Bildgebung⁽²²⁾

→ Nachweis einer systolischen/diastolischen Dysfunktion, planimetrische Ermittlung der EF, Messung des transmitralen Flusses (pulsed wave

Doppler), Erfassung kausaler Faktoren/Zeichen einer HI wie Vitien, Hypokinesien des Myokards sowie Hypertrophie- und Dilatationszeichen

ad 4) Invasive Diagnostik^(22,23)

Der Herzkatheter ist aufgrund der mittlerweile hohen Aussagekraft der nicht-invasiven Verfahren (vor allem Echokardiographie) nur noch bei speziellen Fragestellungen wie der Beurteilung der Koronararterien, präoperativer Vitiendiagnostik oder unklarer Dekompensation indiziert.

2.3.6. Therapie

Behandlungsziele bei Herzinsuffizienz sind vor allem die Senkung von Sterblichkeit sowie Hospitalisationsrate, eine Progressionshemmung der Erkrankung, die Besserung der subjektiven Beschwerden der PatientInnen und die günstige Beeinflussung eventueller Komorbiditäten⁽²³⁾.

Therapiemöglichkeiten^(22,23):

- A) Kausal (Therapie des arteriellen/pulmonalen Hypertonus, einer Kardiomyopathie, einer Rhythmusstörung, Revaskularisation, operative Therapie eines Vitiums,...)
- B) Symptomatisch
 - a. Allgemeinmaßnahmen (Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren, sporttherapeutisches Trainingsprogramm, Diät, Nikotin- und Alkoholkarenz, begrenzte Kochsalzzufuhr, moderates körperliches Ausdauertraining, Vermeidung von Fern-/Flugreisen,...)
 - b. ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika), Aldosteronantagonisten, AT₁-Blocker oder Herzglykoside (für genauere Informationen bezüglich der Indikationen siehe Kapitel 2.3.6.1.)
 - c. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)
 - d. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)
- C) Herztransplantation (Ultima Ratio)

2.3.6.1. Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion

MEDIKAMENT	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	++			
β-Blocker (ohne ISA)	St.p. MI / art.H.	+		
Thiazide*	art.H.	bei Flüssigkeitsretention	++	
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention	++	
Aldosteron-Antagonisten	St.p. MI		++	
AT₁-Rezeptor-Blocker	bei ACE-Hemmer-Intoleranz			
Herzglykoside	bei tc VHFA	bei tc VHFA / im SR nach Besserung schwerer Sy.	mit niedrigen Spiegeln	

++ indiziert

+ nur bei stabilen PatientInnen und unter engmaschigen Kontrollen

* bei NYHA III und IV zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung

Tab.7: Stufentherapie der Herzinsuffizienz⁽²³⁾

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Wie schon in der Einleitung erwähnt, hat man im Zuge dieser Diplomarbeit Patientendaten aus dem Kollektiv der GECOH-Studie ausgewertet (siehe Kapitel 1.2.). Es wurde retrospektiv auf mögliche Zusammenhänge zwischen dem nicht-essentiellen kationischen Aminosäurederivat Homoarginin, NT-proBNP und anderen Risikofaktoren des kardiovaskulären Systems, sowie des Fett- und Energiestoffwechsels untersucht.

Die Untersuchungen wurden ausschließlich an routinemäßig an die klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik Graz bestellten PatientInnen durchgeführt, welche von erfahrenem Personal auf hormonell bedingten arteriellen Hypertonus gescreent wurden. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind bitte ebenfalls dem Kapitel 1.2. zu entnehmen.

3.2. Untersuchte Variablen und Messmethodik

Es sind Zusammenhänge der Homoargininspiegel mit systolischem und diastolischem Blutdruck, Kreatinin, BMI, Serum Natrium, HbA1c, NT-proBNP, CRP, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden untersucht worden. Es wurde bei den Analysen für potentielle Confounder adjustiert und es wurden auch stratifizierte Analysen für beide Geschlechter durchgeführt.

3.2.1. Durchführung der Blutabnahmen

Alle PatientInnen mussten mindestens 12 Stunden vor der Blutabnahme nüchtern sein und auf den Genuss von Tabak sollte ebenso verzichtet werden, wie auf die Einnahme jeglicher antihypertensiver Medikation am Morgen der Untersuchung. Die Blutabnahmen für die Bestimmung der AARR und ARR wurden immer morgens zwischen 08:00 und 11:00 durchgeführt, nachdem die PatientInnen mindestens 10 Minuten gesessen waren. Alle Blutproben wurden innerhalb einer Stunde nach Abnahme zentrifugiert und bei -20°C bis zur Analyse, welche entweder täglich oder wöchentlich durchgeführt wurde, eingefroren. Bei täglich durchgeführten Laborbestimmungen hat man alle Proben bis zur Messung bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nur zur Bestimmung von Aldosteron wurde aufgrund der Instabilität gleich auf 4°C gekühlt.

3.2.2. Labormethoden

Die Homoargininspiegel wurden mittels Routinelabor und der HPLC-Methode (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie) gemessen. Bei der HPLC-Methode kommen ein Gemisch aus wässriger Pufferlösung und dem organischen Lösungsmittel als mobile Phase und feste Partikel in einer Stahlkartusche als stationäre Phase zum Einsatz. Das Gemisch wird dabei mit einem Druck von bis zu 150 bar durch die Kartusche gepresst, dadurch erfolgen Trennung beziehungsweise quantitative Bestimmung der zu untersuchenden Substanz. Mit dieser Methode können unter anderem biogene Amine im Urin, Hämoglobinspiegel, Vitamine, Medikamentenspiegel (zum Beispiel von Antiepileptika) und Aminosäuren nachgewiesen und deren genaue Konzentration bestimmt werden⁽²⁸⁾.

Die Serumspiegel des aktiven Renins und des Aldosterons, beide abgenommen in EDTA-Plasma, wurden mittels spezieller RENIN III GENERATION RIA ASSAY und ACTIVE ALDOSTERONE RIA gemessen. Die Plasma Renin-Aktivität, ebenfalls in EDTA-Plasma abgenommen, wurde mittels Angiotensin-1-RIA bestimmt. Der Radioimmunoassay (RIA) ist ein direkter Bindungstest für Antikörper beziehungsweise Antigene. Dieses Verfahren wird hauptsächlich zur Bestimmung von Hormonspiegeln im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten angewandt. Mit dieser Methode können jedoch auch schon geringste Mengen von Enzymen, Tumorantigenen, Arzneimitteln oder DANN zuverlässig und spezifisch bestimmt werden. Es werden dazu gereinigte Antikörper von zuvor speziell immunisierten Tieren gegen das Antigen der zu bestimmenden Substanz radioaktiv (meistens mit ¹²⁵Iod) markiert. Die nicht markierte Komponente wird auf eine Mikrotiterplatte aus Kunststoff aufgebracht. Danach lässt man Antikörper und Antigen aneinander binden, wäscht das nichtgebundene Material ab und berechnet über die zurückgebliebene Menge an Radioaktivität auf der Oberfläche die Konzentration der Substanz⁽²⁹⁾.

Zusätzlich sind übliche Standardlabormethoden zur Bestimmung der Routineparameter für die Diagnostik endokriner arterieller Hypertension angewandt worden und es wurden laborchemisch diverse kardiovaskuläre Risikomarker wie zum Beispiel bestimmte Lipidfraktionen bestimmt. Alle Laboranalysen im Zuge dieser Diplomarbeit wurden in Labors der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

3.3. Statistische Analyse

Es wurde im Zuge dieser Diplomarbeit bei allen kontinuierlichen Variablen auf Normalverteilung getestet. Werte, die anders verteilt waren, sind für parametrische Tests $\log(e)$ transformiert worden, um sich einer Gauß'schen Verteilung zumindest anzunähern.

Zuerst wurden dann einige Regressionsanalysen durchgeführt, als abhängige Variable hat man dazu meist den natürlichen Logarithmus von NT-proBNP ($\log_{\text{entprobnp}}$) gewählt. In diesen Analysen sind dann auch potentielle Confoundingvariablen als Kovariaten berücksichtigt worden. Um die einzelnen Gruppen besser miteinander vergleichen zu können, wurden dann auch noch ANOVA- (Analysis of Variance-) Auswertungen gerechnet. Zuletzt wurden Kreuztabellen angefertigt, um die absoluten und relativen Häufigkeiten darzustellen.

Die gesamten statistischen Auswertungen wurden mit der IBM-Software SPSS Statistics 16.0 durchgeführt. Einige Grafiken und Tabellen wurden mittels Microsoft Excel (Office Enterprise 2007) erstellt.

Im Zuge der gesamten Diplomarbeit wurde ein p-Wert von unter 0,05 als statistisch signifikant angenommen, es sind in den Interpretationen somit alle Ergebnisse mit einem p-Wert unter diesem „cut-off“ als statistisch signifikant gewertet worden.

4. Ergebnisse

4.1. Datensätze

Aus den Regressionsanalysen, welche zur quantitativen Beschreibung der Zusammenhänge verschiedenster Variablen mehrmals im Zuge dieser Diplomarbeit durchgeführt wurden, ergibt sich unter anderem ein statistisch signifikanter indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen dem natürlichen Logarithmus von NT-proBNP (logentprobnp) und dem Homoargininspiegel bei einem standardisierten Koeffizienten β (Beta) von -0,261 und einer Signifikanz (Sig.) von $p < 0,001$.

Es wurde in den folgenden Modellen für diverse Kovariaten wie Alter und Geschlecht (siehe Tabelle 8) adjustiert. Danach bleibt der Zusammenhang ebenfalls erhalten (standardisierter Koeffizient Beta= -0,149 und $p=0,015$).

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	3,044	,352		8,643	,000
	Homoarginin in $\mu\text{M/L}$	-,184	,075	-,149	-2,448	,015
	Alter in Jahren	,032	,005	,419	6,915	,000
	Geschlecht	,396	,146	,161	2,709	,007

Tab.8: Für Alter und Geschlecht adjustierte Regressionsanalyse; abhängige Variable: logentprobnp

Selbst nach zusätzlicher Adjustierung für systolischen Blutdruck in mmHg (RR Homoarginin Beta= -0,140, $p=0,021$), HbA_{1c} (log HbA_{1c} Homoarginin Beta= -0,130, $p=0,033$) und Kreatinin (log Creat Homoarginin Beta= -0,124, $p=0,042$) bleibt der Zusammenhang statistisch signifikant und sogar nach Auswertung hinsichtlich des BMI der PatientInnen konnte diese Abhängigkeit noch nachgewiesen werden (Beta= -0,129, $p=0,040$, siehe Tabelle 9).

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	-,812	1,251		-,649	,517
Homoarginin in $\mu\text{M/L}$	-,157	,076	-,129	-2,068	,040
Alter in Jahren	,023	,005	,305	4,445	,000
Geschlecht	,503	,158	,207	3,178	,002
Systolischer RR in mmHg	,007	,003	,144	2,236	,026
logeHbA _{1c}	1,734	,758	,155	2,286	,023
logeCreat	,373	,280	,086	1,333	,184
BMI	,004	,012	,018	,294	,769

Tab.9: Für Alter, Geschlecht, syst. RR, HbA_{1c}, Kreatinin und BMI adjustierte Regressionsanalyse, abhängige Variable: logentprobnp

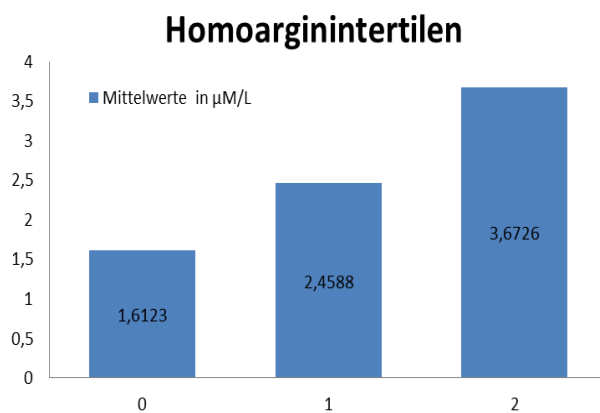


Abb.6: Mittelwerte in den Homoarginintertilen

Danach wurde das Patientenkollektiv nach Höhe der Homoargininspiegel in Tertilen zusammengefasst. Daraus ergab sich die Aufschlüsselung in 0=niedrigste Tertile mit einem Mittelwert von 1,61 $\mu\text{M/L}$, 1=mittlere Tertile mit einem Mittelwert von 2,46 $\mu\text{M/L}$ und 2=höchste Tertile mit einem Mittelwert von 3,67 $\mu\text{M/L}$ (siehe Abbildung 6).

Es wurden die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen innerhalb dieser Gruppen herangezogen und danach Vergleiche zwischen den einzelnen Homoarginintertilen angestellt um etwaige Unterschiede bezüglich diverser Biomarker erfassen zu können. Dazu führte man eine univariate Varianzanalyse (ANOVA=analysis of variance) durch. In Tabelle 10 sind alle untersuchten Variablen mit den dazugehörigen Mittelwerten ihren Homoarginintertilen zugeordnet worden.

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
						Untergrenze	Obergrenze
Homoarginin in µM/L	0	74	1,6123	,29668	,03449	1,5436	1,6810
	1	75	2,4588	,22260	,02570	2,4076	2,5100
	2	72	3,6726	,76484	,09014	3,4929	3,8524
	Ges.	221	2,5708	,97226	,06540	2,4419	2,6997
Syst. RR in mm Hg	0	74	158,8041	25,10933	2,91890	152,9867	164,6214
	1	75	152,6467	21,50405	2,48307	147,6990	157,5943
	2	71	153,7007	22,23429	2,63872	148,4379	158,9635
	Ges.	220	155,0580	23,05989	1,55470	151,9939	158,1220
Diast. RR in mm Hg	0	74	94,9730	12,82119	1,49043	92,0025	97,9434
	1	75	93,7300	12,59053	1,45383	90,8332	96,6268
	2	71	96,2113	12,77076	1,51561	93,1885	99,2341
	Ges.	220	94,9489	12,70882	,85683	93,2602	96,6375
Alter in Jahren	0	74	52,9324	14,81515	1,72223	49,5000	56,3648
	1	75	48,3200	16,25985	1,87753	44,5789	52,0611
	2	72	46,2361	15,06558	1,77550	42,6959	49,7763
	Ges.	221	49,1855	15,58312	1,04823	47,1197	51,2514
BMI	0	72	27,8225	6,39151	,75325	26,3206	29,3244
	1	75	28,3611	5,82586	,67271	27,0207	29,7016
	2	70	29,9800	6,53267	,78080	28,4223	31,5376
	Ges.	217	28,7046	6,28616	,42673	27,8635	29,5457
Serum-Na in mmol/L	0	72	141,4167	2,27509	,26812	140,8820	141,9513
	1	74	141,2703	2,17267	,25257	140,7669	141,7736
	2	72	141,2917	2,13909	,25209	140,7890	141,7943
	Ges.	218	141,3257	2,18697	,14812	141,0337	141,6176
Serum- kreatinin in mg/dL	0	72	1,0210	1,10481	,13020	,7614	1,2806
	1	74	,9393	,21397	,02487	,8898	,9889
	2	72	,9240	,20667	,02436	,8755	,9726
	Ges.	218	,9612	,65616	,04444	,8736	1,0488
HbA _{1c} in %	0	69	5,5565	,60036	,07228	5,4123	5,7007
	1	71	5,5958	,75733	,08988	5,4165	5,7750

	2	69	5,5957	,76513	,09211	5,4118	5,7795
	Ges.	209	5,5828	,70893	,04904	5,4861	5,6795
NT-proBNP	0	71	321,4507	643,16056	76,32912	169,2171	473,6843
in pg/mL	1	73	139,1918	199,79077	23,38374	92,5771	185,8064
	2	71	96,4789	93,90129	11,14403	74,2528	118,7049
	Ges.	215	185,2744	401,39093	27,37463	131,3160	239,2329
CRP	0	72	3,4389	5,11798	,60316	2,2362	4,6416
in mg/L	1	74	3,6784	5,02651	,58432	2,5138	4,8429
	2	70	3,3829	5,33207	,63730	2,1115	4,6542
	Ges.	216	3,5028	5,13514	,34940	2,8141	4,1915
HDL-	0	71	67,4225	19,03130	2,25860	62,9179	71,9272
Cholesterin	1	74	58,7432	14,50372	1,68602	55,3830	62,1035
in mg/dL	2	71	61,1549	18,81918	2,23343	56,7005	65,6094
	Ges.	216	62,3889	17,83534	1,21354	59,9969	64,7808
LDL-	0	62	117,0968	29,50727	3,74743	109,6033	124,5902
Cholesterin	1	67	116,4478	29,00537	3,54357	109,3728	123,5227
in mg/dL	2	63	116,1429	28,80124	3,62862	108,8894	123,3964
	Ges.	192	116,5573	28,95179	2,08942	112,4360	120,6786
Triglyzeride	0	72	92,4028	41,59993	4,90260	82,6273	102,1783
in mg/dL	1	74	131,0405	80,27716	9,33203	112,4418	149,6393
	2	71	125,1549	59,61199	7,07464	111,0450	139,2649
	Ges.	217	116,2949	64,72260	4,39366	107,6350	124,9549

Tab.10: Analysis of variance (ANOVA)

Um den Unterschied zwischen erster und dritter Tertile genau quantifizieren zu können, wurde eine Oneway-ANOVA gerechnet, aus der dann Rückschlüsse auf die Signifikanz der einzelnen Zusammenhänge gezogen werden konnten. Die genaue Aufstellung der Ergebnisse ist im Folgenden in Tabelle 11 dargestellt.

				Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Homo-arginin	Zwischen	(Kombiniert)		156,338	2	78,169	330,08	,000
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	154,914	1	154,914	654,14	,000
			Gew.	154,667	1	154,667	653,10	,000
			Abw.	1,671	1	1,671	7,05	,008
	Innerhalb der Gruppen			51,626	218	,237		
Gesamt				207,964	220			
Syst. RR	Zwischen	(Kombiniert)		1605,326	2	802,663	1,51	,222
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	943,697	1	943,697	1,78	,183
			Gew.	962,748	1	962,748	1,81	,179
			Abw.	642,577	1	642,577	1,21	,272
	Innerhalb der Gruppen			114849,74 8	217	529,262		
Gesamt				116455,07 4	219			
Diast. RR	Zwischen	(Kombiniert)		224,615	2	112,308	,69	,501
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	55,561	1	55,561	,34	,559
			Gew.	53,236	1	53,236	,33	,567
			Abw.	171,379	1	171,379	1,06	,305
	Innerhalb der Gruppen			35146,997	217	161,968		
Gesamt				35371,612	219			
Alter	Zwischen	(Kombiniert)		1721,425	2	860,713	3,63	,028
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	1636,379	1	1636,379	6,90	,009
			Gew.	1642,235	1	1642,235	6,92	,009
			Abw.	79,191	1	79,191	,33	,564
	Innerhalb der Gruppen			51701,968	218	237,165		
Gesamt				53423,394	220			
BMI	Zwischen	(Kombiniert)		178,728	2	89,364	2,29	,104
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	165,206	1	165,206	4,23	,041
			Gew.	164,413	1	164,413	4,21	,041
			Abw.	14,315	1	14,315	,37	,546
	Innerhalb der Gruppen			8356,694	214	39,050		

	Gesamt			8535,422	216			
Serum-Na	Zwischen den Gruppen	(Kombiniert)		,907	2	,453	,09	,910
		Linearer Term	Ungew.	,563	1	,563	,12	,733
			Gew.	,563	1	,563	,12	,733
			Abw.	,344	1	,344	,07	,790
	Innerhalb der Gruppen		1036,970	215	4,823			
	Gesamt			1037,876	217			
Serum-kreatinin	Zwischen den Gruppen	(Kombiniert)		,392	2	,196	,45	,636
		Linearer Term	Ungew.	,338	1	,338	,78	,378
			Gew.	,338	1	,338	,78	,378
			Abw.	,054	1	,054	,12	,725
	Innerhalb der Gruppen		93,038	215	,433			
	Gesamt			93,430	217			
HbA _{1c}	Zwischen den Gruppen	(Kombiniert)		,071	2	,035	,07	,932
		Linearer Term	Ungew.	,053	1	,053	,10	,747
			Gew.	,053	1	,053	,10	,747
			Abw.	,018	1	,018	,04	,850
	Innerhalb der Gruppen		104,467	206	,507			
	Gesamt			104,538	208			
NT-proBNP	Zwischen den Gruppen	(Kombiniert)		2031456,1	2	1015728,099	6,64	,002
		Linearer Term	Ungew.	98 1796737,5	1	1796737,528	11,74	,001
			Gew.	1796737,5 28	1	1796737,528	11,74	,001
			Abw.	234718,67 0	1	234718,670	1,53	,217
	Innerhalb der Gruppen		32447084,611	212	153052,286			
	Gesamt			34478540,809	214			
CRP	Zwischen den Gruppen	(Kombiniert)		3,582	2	1,791	,07	,935
		Linearer Term	Ungew.	,111	1	,111	,00	,948
			Gew.	,101	1	,101	,00	,951

			Abw.	3,481	1	3,481	,13	,718
	Innerhalb			5665,896	213	26,600		
	der Gruppen							
	Gesamt			5669,478	215			
HDL-C	Zwischen	(Kombiniert)		2890,592	2	1445,296	4,70	,010
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	1394,542	1	1394,542	4,54	,034
			Gew.	1394,542	1	1394,542	4,54	,034
			Abw.	1496,050	1	1496,050	4,87	,028
	Innerhalb			65500,741	213	307,515		
	der Gruppen							
	Gesamt			68391,333	215			
LDL-C	Zwischen	(Kombiniert)		29,669	2	14,834	,02	,983
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	28,434	1	28,434	,03	,855
			Gew.	28,378	1	28,378	,03	,855
			Abw.	1,291	1	1,291	,00	,969
	Innerhalb			160067,70	189	846,919		
	der Gruppen			1				
	Gesamt			160097,37	191			
				0				
TG	Zwischen	(Kombiniert)		62763,631	2	31381,815	7,98	,000
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	38347,273	1	38347,273	9,75	,002
			Gew.	38596,955	1	38596,955	9,81	,002
			Abw.	24166,676	1	24166,676	6,14	,014
	Innerhalb			842063,49	214	3934,876		
	der Gruppen			4				
	Gesamt			904827,12	216			
				4				

Tab.11: Oneway-ANOVA

Da es sich bei dieser Statistik um voneinander unabhängige Variablen handelt, wurde eine einfaktorielle oder Oneway-ANOVA (siehe Tab.11) zur Darstellung der Varianz und etwaiger Between-Group-Effekte durchgeführt. Man hat dazu die Mittelwerte von Homoarginin, syst. und diast. RR, Alter, BMI, Serum-Na, Serum-Kreatinin, HbA_{1c}, NT-proBNP, C-reaktivem Protein, HDL- und LDL-Cholesterin, sowie der Triglyzeridspiegel miteinander verglichen. Es wurden die F-Ratio (= Verhältnis von systematischer [aufgrund experimenteller Manipulation] zu unsystematischer [aufgrund individueller Unterschiede] Varianz) und daraus die jeweilige Signifikanz abgeleitet.

Aus den Daten von Tabelle 11 ist statistisch signifikant ersichtlich, dass NT-proBNP ($p=0,001$), Alter ($p=0,009$) und HDL-Cholesterin ($p=0,034$) invers und Triglyzeride ($p=0,002$) sowie der BMI ($p=0,041$) direkt mit dem Homoargininspiegel korrelieren.

Diese Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass sich Homoarginin möglicherweise positiv auf den Fettstoffwechsel auswirken und eventuell sogar kardioprotektiv sein könnte. Nachfolgende Studien zur Verifizierung dieser Annahmen sind daher angezeigt und falls sich diese tatsächlich bewahrheiten sollten, würden sich hier einige Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Konzepte für die Diagnose und Therapie von Herzinsuffizienz ergeben.

Zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die statistisch signifikanten Assoziationen von Homoarginin mit den oben genannten Biomarkern in Abbildung 7 geordnet nach ihrer F-Ratio in einem Balkendiagramm dargestellt.

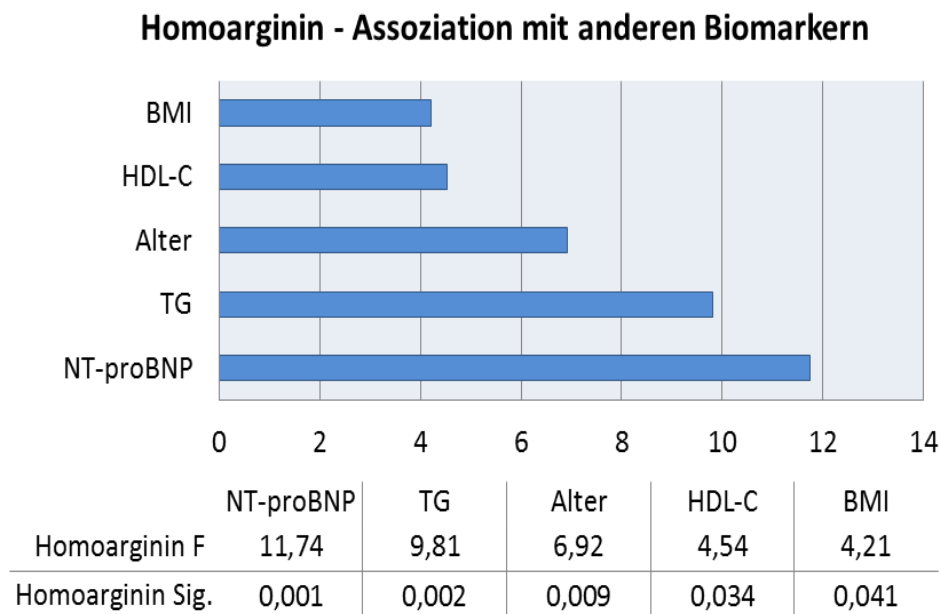


Abb.7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Assoziationen von Homoarginin mit anderen Biomarkern

Die p-Werte der nicht normalverteilten Variablen wurden durch wiederholte Durchführung der ANOVA mit logarithmierten Werten berechnet. Dazu wurde der natürliche Logarithmus herangezogen. Die Mittelwerte wurden aus Tabelle 10 und die p-Werte (Gew. Sig.) aus Tabelle 11 übernommen.

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Min.	Max.
						für den Mittelwert			
						Untergrenze	Obergrenze		
logeNT-proBNP	0	71	4,8013	1,30900	,15535	4,4915	5,1111	1,61	8,22
	1	73	4,3252	1,12500	,13167	4,0627	4,5877	1,61	7,15
	2	71	4,0830	1,08610	,12890	3,8259	4,3400	1,39	6,08
	Ges.	215	4,4024	1,20865	,08243	4,2399	4,5649	1,39	8,22
logeHbA _{1c}	0	69	1,7100	,09730	,01171	1,6866	1,7334	1,50	2,16
	1	71	1,7146	,11762	,01396	1,6867	1,7424	1,46	2,25
	2	69	1,7142	,12057	,01451	1,6853	1,7432	1,50	2,25
	Ges.	209	1,7129	,11184	,00774	1,6977	1,7282	1,46	2,25
logeCRP	0	71	,6845	,97715	,11597	,4532	,9158	-,69	3,46
	1	74	,8151	,92077	,10704	,6018	1,0284	-,69	3,54
	2	70	,6972	,91957	,10991	,4779	,9164	-,69	3,67
	Ges.	215	,7336	,93686	,06389	,6076	,8595	-,69	3,67
logeTG	0	72	4,4376	,41810	,04927	4,3394	4,5359	3,53	5,47
	1	74	4,7250	,53996	,06277	4,5999	4,8501	3,71	6,17
	2	71	4,7197	,47675	,05658	4,6068	4,8325	3,69	5,79
	Ges.	217	4,6279	,49771	,03379	4,5613	4,6945	3,53	6,17
logeCrea	0	72	-,1039	,36303	,04278	-,1892	-,0186	-,62	2,31
	1	74	-,0856	,21226	,02468	-,1348	-,0364	-,58	,67
	2	72	-,1020	,21378	,02519	-,1523	-,0518	-,58	,51
	Ges.	218	-,0971	,27074	,01834	-,1332	-,0609	-,62	2,31

Tab.12: Oneway deskriptive Statistik der nicht normalverteilten Variablen

Auch bei der folgenden Statistik handelt es sich um voneinander unabhängige Variablen. Aus diesem Grund wurde ebenfalls eine einfaktorielle oder Oneway ANOVA (Tabelle 13) durchgeführt. Man hat in diesem Fall die Mittelwerte der natürlichen Logarithmen von NT-proBNP, HbA_{1c}, C-reaktivem Protein, Triglyzeriden und Kreatinin miteinander verglichen und wiederum F-Ratio sowie Signifikanz errechnet.

				Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
logeNT- proBNP	Zwischen	(Kombiniert)		18,978	2	9,489	6,851	,001
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	18,319	1	18,319	13,226	,000
			Gew.	18,319	1	18,319	13,226	,000
			Abw.	,660	1	,660	,476	,491
		Innerhalb der Gruppen		293,641	212	1,385		
	Gesamt		312,620	214				
logeHbA _{1c}	Zwischen	(Kombiniert)		,001	2	,000	,036	,965
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	,001	1	,001	,049	,825
			Gew.	,001	1	,001	,049	,825
			Abw.	,000	1	,000	,022	,882
		Innerhalb der Gruppen		2,601	206	,013		
	Gesamt		2,602	208				
logeCRP	Zwischen	(Kombiniert)		,755	2	,378	,428	,652
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	,006	1	,006	,006	,936
			Gew.	,006	1	,006	,007	,933
			Abw.	,749	1	,749	,849	,358
		Innerhalb der Gruppen		187,076	212	,882		
	Gesamt		187,831	214				
logeTG	Zwischen	(Kombiniert)		3,902	2	1,951	8,418	,000
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	2,844	1	2,844	12,270	,001
			Gew.	2,858	1	2,858	12,331	,001
			Abw.	1,044	1	1,044	4,505	,035
		Innerhalb der Gruppen		49,605	214	,232		
	Gesamt		53,507	216				
logeCrea	Zwischen	(Kombiniert)		,015	2	,007	,101	,904
	den Gruppen	Linearer Term	Ungew.	,000	1	,000	,002	,968
			Gew.	,000	1	,000	,002	,968
			Abw.	,015	1	,015	,200	,655
		Innerhalb der Gruppen		15,891	215	,074		
	Gesamt		15,906	217				

Tab.13: Oneway ANOVA der der nicht normalverteilten Variablen

Es wurden zusätzlich Kreuztabellen erstellt, um die gewonnenen Ergebnisse in Bezug auf Geschlecht (Tab.14), Rauchverhalten (Tab.15) und Diabetes mellitus Typ 2 (Tab.16) zu setzen und zu interpretieren. Dadurch konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden;

		Geschlecht		Ges.
		männl.	weibl.	
Homoarginin, $\mu\text{M/L}$(Klassiert)	0 Anzahl	19	55	74
	% innerhalb von Homoarginin	25,7%	74,3%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	21,6%	41,4%	33,5%
	% der Gesamtzahl	8,6%	24,9%	33,5%
	1 Anzahl	38	37	75
	% innerhalb von Homoarginin	50,7%	49,3%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	43,2%	27,8%	33,9%
	% der Gesamtzahl	17,2%	16,7%	33,9%
	2 Anzahl	31	41	72
	% innerhalb von Homoarginin	43,1%	56,9%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	35,2%	30,8%	32,6%
	% der Gesamtzahl	14,0%	18,6%	32,6%
Gesamt	Anzahl	88	133	221
	% innerhalb von Homoarginin	39,8%	60,2%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	39,8%	60,2%	100,0%

Tab.14: Kreuztabelle Geschlecht

Aus Tabelle 14 ist zum Beispiel ersichtlich, dass in der ersten und niedrigsten Homoarginintertile 74,3% (=55 Personen) der ProbandInnen weiblich waren. In der mittleren Tertile war das Geschlechterverhältnis in etwa ausgeglichen, jedoch befanden sich in Tertile 2 mit den höchsten Homoargininspiegeln mit 60,2% (=41 Personen) ebenfalls mehr Probandinnen, was jedoch auch durch die größere Gesamtanzahl von 133 weiblichen Studienteilnehmerinnen (dagegen nur 88 Männer) bedingt sein könnte. Somit lassen die Ergebnisse keine eindeutigen Rückschlüsse auf geschlechtsspezifische Unterschiede zu.

		Rauchen			Ges.
		nein	ehemals	ja	
Homoarginin, 0 μM/L(Klassiert)	Anzahl	47	18	8	73
	% innerhalb von Homoarginin	64,4%	24,7%	11,0%	100,0%
	% innerhalb von Rauchen	36,4%	26,9%	33,3%	33,2%
	% der Gesamtzahl	21,4%	8,2%	3,6%	33,2%
1	Anzahl	42	24	9	75
	% innerhalb von Homoarginin	56,0%	32,0%	12,0%	100,0%
	% innerhalb von Rauchen	32,6%	35,8%	37,5%	34,1%
	% der Gesamtzahl	19,1%	10,9%	4,1%	34,1%
2	Anzahl	40	25	7	72
	% innerhalb von Homoarginin	55,6%	34,7%	9,7%	100,0%
	% innerhalb von Rauchen	31,0%	37,3%	29,2%	32,7%
	% der Gesamtzahl	18,2%	11,4%	3,2%	32,7%
Gesamt	Anzahl	129	67	24	220
	% innerhalb von Homoarginin	58,6%	30,5%	10,9%	100,0%
	% innerhalb von Rauchen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	58,6%	30,5%	10,9%	100,0%

Tab.15: Kreuztabelle Rauchen

Die Daten aus der Kreuztabelle Rauchen (Tabelle 15) zeigen näherungsweise, dass Personen, die niemals geraucht haben, zu etwas niedrigeren Homoargininspiegeln zu neigen scheinen (5,4% Differenz zwischen Tertile 0 und 2), das Kollektiv der ehemaligen RaucherInnen weist jedoch faszinierenderweise tendenziell höhere Homoargininspiegel auf (8,9% mehr PatientInnen in Tertile 1 als in Tertile 0 und sogar 10,4% Differenz zwischen Tertile 0 und 2) und PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung RaucherInnen waren, verteilen sich gleichmäßig auf alle drei Tertilen. Aufgrund von diesen konträren Ergebnissen sind keine eindeutigen Schlüsse bezüglich einer Assoziation zwischen Homoarginin und Rauchen zu ziehen.

Es scheint jedoch ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen zu bestehen, die Erkenntnisse müssten durch statistische Analysen an einem speziellen Raucher-Patientenkollektiv zu begründen und objektivieren sein.

		Diabetes mellitus Typ 2		Ges.
		nein	ja	
Homoarginin, 0 μM/L(Klassiert)	Anzahl	69	5	74
	% innerhalb von Homoarginin	93,2%	6,8%	100,0%
	% innerhalb von DM2	34,5%	23,8%	33,5%
	% der Gesamtzahl	31,2%	2,3%	33,5%
1	Anzahl	69	6	75
	% innerhalb von Homoarginin	92,0%	8,0%	100,0%
	% innerhalb von DM2	34,5%	28,6%	33,9%
	% der Gesamtzahl	31,2%	2,7%	33,9%
2	Anzahl	62	10	72
	% innerhalb von Homoarginin	86,1%	13,9%	100,0%
	% innerhalb von DM2	31,0%	47,6%	32,6%
	% der Gesamtzahl	28,1%	4,5%	32,6%
Gesamt	Anzahl	200	21	221
	% innerhalb von Homoarginin	90,5%	9,5%	100,0%
	% innerhalb von DM2	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	90,5%	9,5%	100,0%

Tab.16: Kreuztabelle Diabetes mellitus Typ 2

Da 47,6% der untersuchten Probanden mit Typ 2 Diabetes mellitus besonders hohe Homoargininspiegel hatten (siehe Tabelle 16) besteht der Verdacht, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren geben könnte. Zur graphischen Veranschaulichung sind die prozentuellen Anteile der DM II – PatientInnen an den drei Homoarginintertilen in Abbildung 8 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass sich fast die Hälfte der DiabetikerInnen in der höchsten Harg-Tertile befindet (14% in Tertile 2 vs. 15% in den Tertilen 0 und 1). Weitere Untersuchungen dieser interessanten Korrelation sind daher angezeigt.

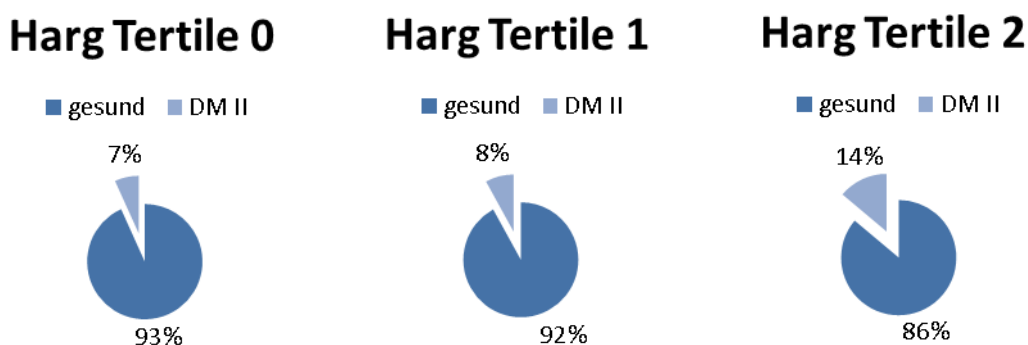


Abb.8: Anteil der DM II – PatientInnen in den Harg-Tertilen

4.2. Zusammenhang zwischen Homoarginin und NT-proBNP

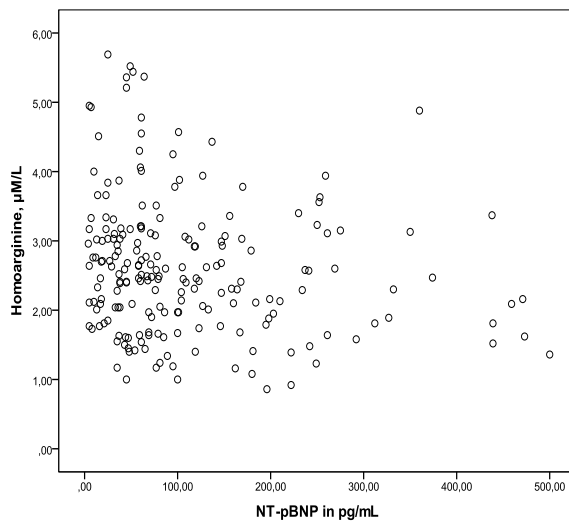


Abb.9: Streudiagramm Homoarginin/NT-proBNP

In dieser Grafik (Abbildung 9) ist der Zusammenhang zwischen Homoarginin und NT-proBNP, der primären Zielgröße dieser Arbeit, mittels Punktwolke dargestellt.

Abbildung 10 dient der Veranschaulichung eines möglichen linearen Zusammenhanges zwischen den Mittelwerten (bezogen auf die Tertilen 0, 1 und 2 und aus Tabelle 9 beziehungsweise Abbildung 6 entnommen) der (nicht adjustierten) Homoarginin- und NT-proBNP-Spiegel. Der statistisch signifikante inverse Zusammenhang ist auch optisch klar ersichtlich.

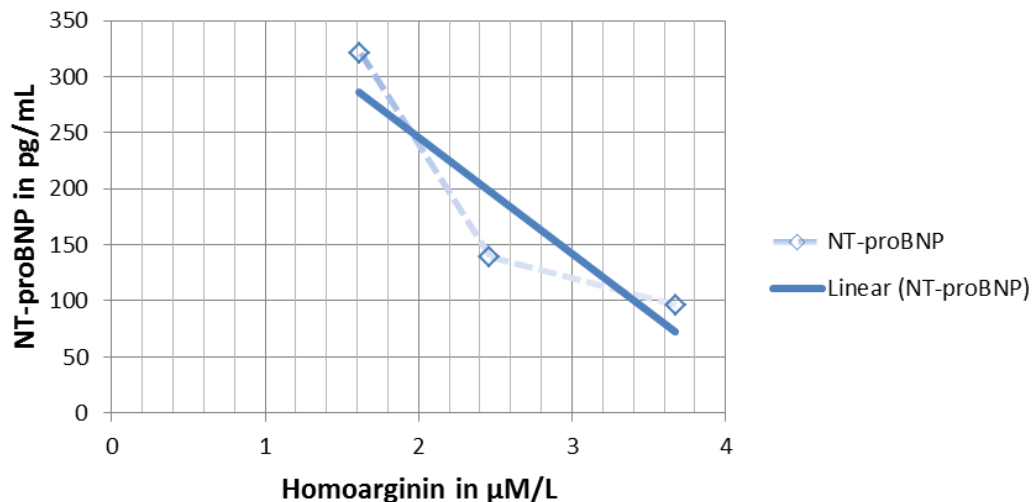


Abb.10: Möglicher linearer Zusammenhang zwischen den Mittelwerten von Homoarginin und NT-proBNP

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass bei PatientInnen mit arteriellem Hypertonus ein inverser Zusammenhang von Homoarginin mit Parametern der Herzinsuffizienz, sowie mit Markern eines erhöhten kardiovaskulären Risikos vorliegt. Besonders hervorzuheben ist die inverse Assoziation mit dem kardialen Aminoterminalpeptid NT-proBNP.

5.1. Limitationen der Studienergebnisse

Es ist in erster Linie anzumerken, dass die statistische Power der Studie durch die relativ geringe ProbandInnenzahl von 192 etwas eingeschränkt ist. Ebenso ist eine direkte Übertragung der Studienergebnisse auf das Kollektiv der Allgemeinbevölkerung nur bedingt möglich, da das Patientengut der Studie relativ stark selektioniert wurde (es wurden ausschließlich Individuen mit arteriellem Hypertonus berücksichtigt) und ziemlich heterogen (bezüglich Alter, Geschlecht, usw.) ist.

Weiters handelt es sich um eine Querschnittsanalyse und um keine longitudinale Studie, was keine längerfristigen Aussagen oder eine Prognose der Krankheitsverläufe zulässt. Da es sich um eine rein empirische Beobachtungsstudie handelt, sind auch keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Kausalität möglich.

Auch wenn in den statistischen Analysen für diverse potenzielle Confounder adjustiert wurde, können andere Confounding-Effekte nicht gänzlich ausgeschlossen werden. In Anbetracht des noch nicht im Detail geklärten Stoffwechsels von Homoarginin ist unklar, ob alle Faktoren, die den Metabolismus beeinflussen könnten, berücksichtigt wurden.

5.2. Stärken der Studie und vergleichbare Ergebnisse

Als große Stärke der Studie ist unter anderem die genaue und sichere Messmethodik von Homoarginin zu erachten. Die gut validierte HPLC-Methode hat nur einen sehr niedrigen Variationskoeffizienten.

Bis dato wurden bereits einige Studien zum Einfluss von Homoarginin auf Herzinsuffizienz durchgeführt, allerdings nur bei relativ schwer kranken PatientInnen wie DialysepatientInnen, KHK-PatientInnen und PflegeheimpatientInnen. Die vorliegende Kohorte der GECOH-Studie ist somit jene mit den geringsten Komorbiditäten und hat damit die größte Repräsentativität und Relevanz für die Allgemeinbevölkerung.

5.3. Diagnostik und mögliche Therapieansätze

Die Ergebnisse der GECOH-Studie (und aller anderen bisher zu diesem Thema durchgeführten Untersuchungen) weisen darauf hin, dass Homoarginin eine Rolle bei der Pathogenese der Herzinsuffizienz spielen könnte. Es wird vermutet, dass ein Homoargininmangel das Entstehen und die Persistenz beziehungsweise Progredienz kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigt. Eine Supplementierung der Aminosäure könnte möglicherweise von therapeutischem Nutzen sein, bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden jedoch noch keine Studien zur genauen Evaluierung des Effekts einer standardisierten Therapie mit Homoarginin oder Lysin, beziehungsweise deren Einfluss auf Parameter des Energiestoffwechsels, das kardiovaskuläre System oder den Knochenstoffwechsel durchgeführt. Gut geplante Studien sind daher angezeigt und erscheinen aufgrund der Daten der GECOH-Studie äußerst vielversprechend.

An der Medizinischen Universität Graz ist man daher momentan sehr bestrebt, Tierstudien und im weiteren Verlauf humane Studien mit Homoargininsupplementierung durchzuführen, um eventuelle Effekte und Verträglichkeiten, sowie den genauen Metabolismus der Aminosäuren beziehungsweise deren Derivate zu erforschen und in weiterer Zukunft vielleicht pharmakologisch auf diesem Gebiet intervenieren zu können.

So ist zum Beispiel eine Pilotstudie in Planung, im Zuge derer man zehn gesunden männlichen Freiwilligen je 4g Lysin und 4g Homoarginin als Einzeldosis verabreichen möchte, um primär den Effekt auf die Serumspiegel von Homoarginin und sekundär auf das kardiovaskuläre System, den Knochen- und Energiestoffwechsel, sowie die Spiegel

anderer Aminosäuren zu evaluieren. Dadurch erhofft man sich festzustellen, welche Art der Supplementierung, vor allem auch welcher Substanz, sinnvoller ist und ob eine signifikante Anhebung der Homoargininspiegel überhaupt möglich erscheint. Zudem werden die gewonnenen Erkenntnisse in die Planung und das Design weiterer Studien (sinnvoll wären vielleicht Placebo-kontrollierte Studien) auf diesem Gebiet einfließen und hoffentlich erste Rückschlüsse auf die Therapiemöglichkeiten und deren Potenz liefern.

Wie im Tierversuch an Ratten bereits erfolgreich erprobt, besitzt Homoarginin auch eine gewisse antihypertensive Potenz, welcher man sich in Zukunft vielleicht auch in der Humanmedizin bedienen könnte⁽¹⁰⁾.

Es könnte zudem möglich sein, die positiven Effekte auf das kardiovaskuläre System zu nützen um eventuell prophylaktisch bei Risikopopulationen zu intervenieren. Bei OsteoporosepatientInnen könnte Homoarginin zum Beispiel zur Steigerung der Knochendichte angewandt werden⁽¹³⁾.

Womöglich spielt auch die AGAT, das mögliche Schlüsselenzym des Harg-Stoffwechselweges, als potenzielles „drug target“ eine Rolle. Medikamente zur Beeinflussung dieses Enzyms und damit neue Therapieansätze für Herzinsuffizienz könnten entwickelt werden.

Des Weiteren könnte Homoarginin in Zukunft auch als Biomarker eine größere Bedeutung bekommen. Dies würde auch klinisch von großer Relevanz sein, da Biomarker enorm wichtig sind um Hochrisikokollektive zu identifizieren und gegebenenfalls einer intensiven Therapie oder zumindest einer besonders engmaschigen Vorsorge zuzuführen. So könnte sowohl die Bestimmung von Homoarginin als auch der AGAT(-Aktivität) im „risk assessment“ und der Primärprävention eine Rolle spielen.

Zusammengefasst konnte also in dieser Diplomarbeit gezeigt werden, dass niedrige Homoargininspiegel ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigen. Die nun bessere Charakterisierung dieses neuen kardiovaskulären Risikomarkers sollte zu weiteren Forschungsarbeiten führen, welche das diagnostische und therapeutische Potential von Homoarginin und seinem Stoffwechsel evaluieren.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

1. Chemische Struktur von Arginin
2. Chemische Struktur von Homoarginin
3. Möglicher Stoffwechsel-/Syntheseweg von Homoarginin in einem alternativen Harnstoffzyklus
4. Meinitzer et al. Homoarginine: a new cardiovascular risk marker in hemodialysis patients. Eur J Heart Fail. 2011 Aug;13(8):852-9.
5. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. Deutsches Ärzteblatt 100, Ausgabe 50 vom 12.12.2003, Seite A-3314 / B-2757 / C-2577
[Link: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/39816/Bedeutung-der-Herzinsuffizienzmarker-BNP-und-NT-proBNP-fuer-die-Klinik> (Stand vom 15. Februar 2012)]
6. Mittelwerte in den Homoarginintertilen
7. Zusammenfassung der statistisch signifikanten Assoziationen von Homoarginin mit anderen Biomarkern
8. Anteil der DM II – PatientInnen an den Harg-Tertielen
9. Streudiagramm Homoarginin/NT-proBNP
10. Möglicher linearer Zusammenhang zwischen den Mittelwerten von Homoarginin und NT-proBNP

(Abbildungen ohne Quellenangabe entstammen der GECOH-Studie beziehungsweise den Datensätzen der durchgeführten Statistik im Zuge dieser Diplomarbeit.)

6.2. Tabellenverzeichnis

1. Meinitzer et al. Homoarginine: a new cardiovascular risk marker in hemodialysis patients. *Eur J Heart Fail.* 2011 Aug;13(8):852-9.
2. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:269-273.
3. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* 2010. (Hrsg.) Dr.med. Gerd Herold. Köln: s.n., 2010. S.200.
4. NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (adaptiert von Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* 2010. (Hrsg.) Dr.med. Gerd Herold. Köln: s.n., 2010. S.202.)
5. AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (adaptiert von Hoppe UC et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2005;94:488–509.)
6. Diagnostik der Herzinsuffizienz (adaptiert von Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* 2010. (Hrsg.) Dr.med. Gerd Herold. Köln: s.n., 2010. S.202f. und Hoppe UC et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2005;94:488–509.)
7. Stufentherapie der Herzinsuffizienz (adaptiert von Hoppe UC et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2005;94:488–509.)

(Die Tabellen 8-16 entstammen ausschließlich den Datensätzen der durchgeführten Statistik im Zuge dieser Diplomarbeit.)

6.3. Referenzen

1. Pilz S, Kienreich K, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):E75-9.
2. März W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Kleber ME, et al. Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation* 2010;122:967-75.
3. Meinitzer et al. Homoarginine: a new cardiovascular risk marker in hemodialysis patients. *Eur J Heart Fail.* 2011 Aug;13(8):852-9.
4. DaSilva RP, Nissim I, Brosnan ME, et al. Creatinine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:256-61.
5. Longo N, Ardon O, Vanzo R, Schwartz E, Pasquali M. Disorders of creatine transport and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:72-8.
6. Ito T, Yufu K, Mori A, Packer L. Oxidative stress alters arginine metabolism in rat brain: effect of sub-convulsive hyperbaric oxygen exposure. *Neurochem Int.* 1996;29:187-195.
7. Pilz S et al. Low homoarginine concentrations are a novel risk factor for heart diseases. *Heart.* 2011 Aug;97(15):1222-7.
8. Hrabak A, Antoni F, Csuka I. Evidence for the pre-synthesized state of secreted macrophage arginase: arginase activity cannot be modified in short-term cultures. *Acta Physiol Hung* 1993;81:45-57.
9. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5159-62.
10. Chen PY, Sanders PW. Role of nitric oxide synthesis in salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *Hypertension* 1993; 22:812-8.

11. Hrabak A, Bajor T, Temesi A. Comparison of substrate and inhibitor specificity of arginase and nitric oxide (NO) synthase for arginine analogues and related compounds in murine and rat macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:206 – 12.
12. Prior RL, Milner JA, Visek WJ. Urea, citrate and orotate excretion in growing rats fed amino acid-deficient diets. *J Nutr* 1975;105:141-6.
13. Pilz S et al. Associations of homoarginine with bone metabolism and density, muscle strength and mortality: cross-sectional and prospective data from 506 female nursing home patients. *Osteoporos Int.* 2012 Mar 17. [Epub ahead of print]
14. Lin CW, Fishman WH. L-Homoarginine. An organ-specific, uncompetitive inhibitor of human liver and bone alkaline phosphohydrolases. *J Biol Chem* 1972;247:3082-7.
15. Yasue et al. Localization and Mechanism of Secretion of B-Type Natriuretic Peptide in Comparison With Those of A-Type Natriuretic Peptide in Normal Subjects and Patients With Heart Failure. *Circulation.* 1994;90:195-203.
16. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 100, Ausgabe 50 vom 12.12.2003, Seite A-3314 / B-2757 / C-2577
[Link: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/39816/Bedeutung-der-Herzinsuffizienzmarker-BNP-und-NT-proBNP-fuer-die-Klinik> (Stand vom 15. Februar 2012)]
17. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:269-273.
18. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard N, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:63-70.

19. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):269-73.
20. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, Kazanegra R, Chiu A, Maisel AS. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J.* 2004;148(3):518-23.
21. Gustaffson, F et al., Value of N-terminal pro-BNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003; 3: 141-146.
22. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* 2010. (Hrsg.) Dr. med. Gerd Herold. Köln: s.n. 2010;197-214.
23. Hoppe UC et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488–509.
24. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596–602.
25. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327.
26. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277–1282.
27. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220–223.
28. Thomas L. *Labor und Diagnose.* 7.Auflage. (Hrsg.) Dr. med. Lothar Thomas. Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft. 2008;1959-1960.
29. Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway Immunologie.* 7.Auflage. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. 2009;981-932.

6.4. Curriculum Vitae/About the author

Mark Michael LEITNER

born April, 11th 1989 in Graz (AUT)

8041 Graz/Kroisbach, Hans-Riehl-Gasse 10/5

(mark.leitner@stud.meduni-graz.at)

mark.89@gmx.net

Father: Wolfgang Leitner, Dr. iur.

Mother: Dagmar Leitner



Education:

- **BG/BRG Leibnitz (Grammar School)** 1999 - 2007
school leaving examination (A levels) in July 2007
passed with good success
- **Alternative civilian service at Red Cross Leibnitz** 2007 - 2008
- **Medical University Graz** 2008 -
human medicine

Work experience, further education:

- **Lafarge Perlmöser, Retznei, Austria** (cement plant, summer jobs)
July 2005 and July 2006
- **Red Cross Leibnitz, Leibnitz, Austria**
(2007 - 2011 as emergency medical technician)
- **Dissection courses (Department of Anatomy), Graz, Austria**
Extremities and internal organs (2009 and 2010)
- **Basic medical communication courses, Graz, Austria**
(2010 and 2011)

Medical internships:

- **LKH Wagna, Leibnitz, Austria**
Internal medicine (10 weeks) and surgery (4 weeks)
- **LKH Graz, Graz, Austria**
neurology (2 weeks), pediatrics (2 weeks) and radiology (2 weeks)

Languages:

- **German:** mother tongue
- **English:** fluent in spoken and written, medical communication courses
- **Latin:** basic knowledge

Activities, interests:

Sports (tennis, tabletennis, soccer, skiing, mountain biking), medicine, music, travelling