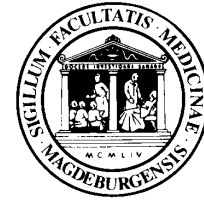


Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



**Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als Prädiktor
adäquater ICD-Intervention bei Patienten mit hochgradig
eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF)**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von
aus
Magdeburg

Helge Immo Lehmann
Braunschweig, Deutschland
Januar 2012

DOKUMENTATIONSBLATT

Bibliographische Beschreibung

Lehmann, Helge Immo: Asymmetrisches Dimethylarginin als Prädiktor adäquater ICD-Intervention bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF). – 2012. – 96 Bl. : 18 Abb., 11 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Patienten mit struktureller Herzerkrankung und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($LV-EF \leq 35\%$) haben ein stark erhöhtes Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien (VT/VF) und den plötzlichen Herztod (PHT). Der implantierbare Cardioverter und Defibrillator (ICD) ist nach aktueller Studienlage die wirksamste Therapie, diese Patienten vor dem PHT zu schützen. In zahlreichen Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass nicht alle Patienten, die das derzeitige Hauptkriterien ($LV-EF \leq 35\%$) für eine Implantation erfüllen, von einem ICD profitieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, herauszufinden, ob Biomarker des Stickstoffmetabolismus mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (VT/VF) bei Patienten mit einer $LV-EF \leq 35\%$ assoziiert sind und in der Risikostratifikation dieser Patienten eingesetzt werden können. Diesbezüglich erfolgte erstmalig eine Bestimmung von L-Arginin (Arg), ADMA, SDMA, MMA, Nitrit und Nitrat in einer Studienpopulation mit primärprophylaktisch implantiertem ICD/CRT-D System. In einem ersten Studienteil ($n = 100$) wurden die bestimmten Biomarker auf Zusammenhänge mit Arrhythmien und adäquater ICD-Intervention (Antitachykarde Stimulation [ATP]/Schock bei VT/VF) in der Vergangenheit untersucht. Im zweiten Studienteil ($n = 106$) erfolgte eine prospektive Beobachtung der Patienten über einen mittleren Zeitraum von 344 ± 86 Tagen; anschließend wurden die Biomarker auf Zusammenhänge mit den ICD-Parametern untersucht.

Im ersten Teil zeigten sich Korrelationen der Biomarker mit wichtigen klinischen Parametern wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) und der NYHA-Klasse, jedoch bot sich kein Zusammenhang mit Arrhythmien. Im zweiten Studienteil hatten Patienten, die VT/VF und adäquate ICD-Intervention aufwiesen, im Mittel erhöhte Werte von ADMA, niedrigere Werte von L-Arginin und ein vermindertes L-Arginin/ADMA-Ratio. In einer multivariaten Cox-Regression waren diese, neben NT-proBNP, Prädiktoren für adäquate ICD-Intervention. Kein Zusammenhang mit Arrhythmien und adäquater ICD-Intervention stellte sich dagegen für Nitrit, Nitrat und das hs-CRP dar.

ADMA, Arg/ADMA zeigen einen Zusammenhang mit dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei ICD-Patienten mit einer $LV-EF \leq 35\%$ und können in Zukunft möglicherweise als Biomarker zur Risikostratifikation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: ADMA, L-Arginin/ADMA-Ratio, ICD, Primärprävention des PHT, Risikostratifikation des PHT

Auszüge dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Europace 2011 Oct; 13(10): 1428-35.

Asymmetric dimethylarginine predicts appropriate implantable cardioverter-defibrillator intervention in patients with left ventricular dysfunction. Lehmann HI, Goette A, Martens-Lobenhoffer J, Hammwöhner M, Röhl FW, Bukowska A, Ghanem A, Klein HU, Bode-Böger SM.

INHALTSVERZEICHNIS

	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1	EINLEITUNG	1
1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes	1
1.2	Prävention des plötzlichen Herztodes	3
1.2.1	Pharmakotherapie	3
1.2.2	Implantierbarer Cardioverter und Defibrillator (ICD) – Sekundärprävention	4
1.2.3	Implantierbarer Cardioverter und Defibrillator (ICD) – Primärprävention.....	4
1.2.3.1	Nach Myokardinfarkt.....	4
1.2.3.2	Nicht-ischämische Kardiomyopathie (NICM).....	5
1.2.4	CRT-D – Primärprävention.....	5
1.3	Risikostratifikation	6
1.3.1	Problemstellung	6
1.3.2	Elektrophysiologische Methoden und Bildgebung.....	7
1.4	Herzinsuffizienz und Biomarker.....	8
1.4.1	BNP und NT-proBNP	9
1.4.2	Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)	9
1.4.3	Nierenfunktion	10
1.5	Einführung in den Stickstoffmetabolismus.....	10
1.5.1	Chemie des Stickstoffmonoxids (NO).....	10
1.5.2	Kardiovaskuläre Funktion	11
1.5.3	Wirkmechanismus	13
1.5.4	Regulation des NO-Metabolismus.....	14
1.5.5	Methylarginine und kardiovaskuläre Erkrankungen	16
1.5.6	Nitrit und Nitrat.....	18
2	ZIELE DER STUDIE	19
3	MATERIAL & METHODEN	20

3.1	Einschlusskriterien.....	20
3.2	Ausschlusskriterien.....	20
3.3	Studienaufbau.....	20
3.3.1	Studienteil 1.....	21
3.3.2	Studienteil 2.....	21
3.4	Probenanalyse.....	22
3.4.1	Blutentnahme und Probenaufbereitung.....	22
3.4.2	Laboranalyse und Probenmessung.....	22
3.4.2.1	L-Arginin, ADMA, SDMA und MMA.....	22
3.4.2.2	Nitrit und Nitrat.....	24
3.4.2.3	NT-proBNP.....	25
3.5	Follow-up.....	25
3.5.1	Erhebung der Patientencharakteristika.....	25
3.5.2	Auswertung der Elektrogramme.....	25
3.6	Statistische Auswertung.....	26
4	ERGEBNISSE.....	28
4.1	Studienteil 1.....	28
4.1.1	Baseline Patientencharakteristika.....	28
4.1.2	ICD-Auswertung.....	28
4.1.3	Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention.....	30
4.1.3.1	Antiarrhythmische Therapie.....	31
4.1.4	Biomarker.....	31
4.1.4.1	Zusammenhang von Biomarkern und klinischen Merkmalen.....	31
4.1.4.1.1	Nierenfunktion.....	32
4.1.4.1.2	Diabetes mellitus Typ II.....	33
4.1.4.1.3	Medikation.....	33
4.1.4.1.4	Hyperurikämie.....	33
4.1.4.1.5	Ätiologie der Kardiomyopathie.....	34
4.1.4.1.6	Linksventrikuläre Dysfunktion.....	34
4.1.4.1.7	Pulmonale Hypertonie.....	34
4.1.4.1.8	Arrhythmien – adäquate ICD-Intervention.....	34
4.2	Studienteil 2.....	35
4.2.1	Baseline Patientencharakteristika.....	35

4.2.2	ICD-Auswertung.....	37
4.2.3	Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention	38
4.2.3.1	Antiarrhythmische Therapie.....	38
4.2.3.2	Revaskularisation	38
4.2.4	Biomarker.....	38
4.2.4.1	Zusammenhang von Biomarkern und klinischen Merkmalen	39
4.2.4.1.1	Nierenfunktion	39
4.2.4.1.2	Diabetes mellitus Typ II.....	40
4.2.4.1.3	Medikamente	40
4.2.4.1.4	Hyperurikämie.....	40
4.2.4.1.5	Ätiologie der Kardiomyopathie.....	41
4.2.4.1.6	Linksventrikuläre Dysfunktion.....	41
4.2.4.1.7	Pulmonale Hypertonie.....	41
4.2.4.1.8	Adäquate ICD-Intervention	41
4.2.4.1.8.1	Stickstoffmetabolismus	42
4.2.4.1.8.2	NT-proBNP	44
4.2.4.1.8.3	hs-CRP	44
4.2.5	Risiko für adäquate ICD-Intervention – univariate Cox-Regression.....	44
4.2.6	Risiko für adäquate ICD-Intervention – multivariate Cox-Regression.....	49
4.2.7	Inadäquate ICD-Intervention.....	51
4.2.7.1	Stickstoffmetabolismus	51
4.2.8	Einfluss von DFT auf Methylarginine und Nitrit/Nitrat.....	51
5	DISKUSSION.....	52
5.1	Studienpopulation	52
5.2	Klinische Prädiktoren für adäquate ICD-Intervention.....	52
5.3	NO.....	53
5.3.1	Endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz.....	53
5.3.2	L-Arginin und ADMA	54
5.3.2.1	Ischämische Kardiomyopathie	54
5.3.2.2	Systolische und diastolische Herzinsuffizienz	55
5.3.2.3	Strukturelle Veränderungen am Myokard.....	55
5.3.2.4	L-Arginin, ADMA und Mortalität.....	56
5.3.2.5	Was determiniert ADMA bei Herzinsuffizienz?.....	57

5.3.2.5.1	Inflammation	57
5.3.2.5.2	Renale Clearance	58
5.3.2.5.3	DDAH und PRMT	58
5.3.2.5.4	Katabolismus	59
5.3.3	SDMA.....	59
5.3.4	Nitrit und Nitrat.....	60
5.4	Inflammation	61
5.4.1	Hs-CRP.....	61
5.5	Myozytärer Stress.....	61
5.5.1	NT-proBNP	61
5.6	Mögliche pathophysiologische Verbindung	62
5.7	Limitationen.....	64
5.8	Klinische Implikationen	65
6	ZUSAMMENFASSUNG	67
7	LITERATURVERZEICHNIS	69
	DANKSAGUNG	XI
	EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG	XII
	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	XIII
	ANLAGE – PUBLIKATIONSLISTE.....	XIV

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Der plötzliche Herztod	2
Abbildung 2:	Überblick über die Einschlusskriterien wichtiger Primärpräventionsstudien..	6
Abbildung 3:	Strukturformeln von L-Arginin, MMA, ADMA und SDMA.....	14
Abbildung 4:	Stoffwechsel der Methylarginine	15
Abbildung 5:	ADMA und Mortalität bei KHK.	18
Abbildung 6:	Darstellung des Studiendesigns	21
Abbildung 7:	Pearson-Korrelation zwischen SDMA und der eGFR	33
Abbildung 8:	Boxplot Plasmaspiegel von ADMA ($\mu\text{mol/L}$).....	42
Abbildung 9:	Boxplot L-Arginin/ADMA.....	43
Abbildung 10:	Boxplot L-Arginin/MMA	43
Abbildung 11:	Mittlere Serumspiegel von NT-ProBNP (pg/mL)	44
Abbildung 12:	Unadjustierte 'Time to event'-Kurve für ADMA	45
Abbildung 13:	Unadjustierte 'Time to event'-Kurve für NT-proBNP	46
Abbildung 14:	Unadjustierte 'Time to event'-Kurve für ADMA und NT-proBNP.....	47
Abbildung 15:	Unadjustierte 'Time to event'-Kurve für die LV-EF	48
Abbildung 16:	Unadjustierte 'Time to event'-Kurve für die NYHA-Klasse	49
Abbildung 17:	Bedeutung von ADMA bei Patienten mit Herzinsuffizienz.....	56
Abbildung 18:	Mögliche pathophysiologische Verbindung.....	63
Tabelle 1:	NO-Funktionen am Herzen.....	13
Tabelle 2:	Patientencharakteristika erster Studienteil	29
Tabelle 3:	Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention	30
Tabelle 4:	Plasmaspiegel der Biomarker im ersten Studienteil.....	31
Tabelle 5:	Bivariate Korrelationen der Biomarker mit klinischen Merkmalen.....	32
Tabelle 6:	Patientencharakteristika zweiter Studienteil	36
Tabelle 7:	Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention	37
Tabelle 8:	Plasmaspiegel der Biomarker im zweiten Studienteil.....	39
Tabelle 9:	Bivariate Korrelationen der Biomarker mit klinischen Merkmalen.....	40
Tabelle 10:	Biomarker bei Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention.....	42
Tabelle 11:	Multivariate Cox-Regression zur Vorhersage adäquater ICD-Intervention .	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
Arg	L-Arginin
ATP	Antitachycardia Pacing; Antitachykarde Stimulation
bpm	Beats per minute; Schläge pro Minute
CRT-D	Cardiale Resynchronisationstherapie und Defibrillator
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
EDTA	Ethylenediamintetraessigsäure
GC	Gaschromatographie
HPLC	High performance liquid chromatography; Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICD	Implantierbarer Cardioverter und Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
MDRD	Modification of Diet in Renal Diseases-Studie
mL	Milliliter
MMA	Monomethyl L-Arginin
MS	Massenspektrometrie
NICM	Nichtischämische Kardiomyopathie
µL	Mikroliter
µmol	Mikromol
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
nsVT	Non-sustained ventricular tachycardia; Nicht-anhaltende Kammer-tachykardie
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
PHT	Plötzlicher Herztod
ROS	Reaktive oxygen species; Reaktive Sauerstoffspezies
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
U/min	Umdrehungen pro Minute
VF	Ventricular fibrillation; Kammerflimmern
VT	Ventricular tachycardia; Kammertachykardie

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes

Der plötzliche Herztod (PHT) stellt das unerwartete Eintreten eines Kreislaufstillstandes dar, der innerhalb von maximal einer Stunde zum Tode führt. Eine zugrundeliegende Herzerkrankung kann bekannt sein, der Zeitpunkt des Todes muss jedoch unerwartet eintreten (MYERBURG & CASTELLANOS 1997). Diese Definition zugrunde legend, wird davon ausgegangen, dass der PHT ungefähr dreizehn Prozent aller natürlichen Tode ausmacht und damit die häufigste Todesursache in den Industrienationen darstellt (ZIPES et al. 2006). Die exakte Anzahl der PHT-Fälle ist schwer festzustellen und differiert je nach den zugrunde gelegten Definitionen. Die Schätzungen reichen für die USA von etwa 184.000 bis zu 462.000 Todesfällen pro Jahr (GOLDBERGER et al. 2011; LLOYD-JONES et al. 2010; GOLDBERGER et al. 2008). Prozentual gesehen findet sich in Europa eine ähnliche Anzahl von Opfern des PHT (PRIORI et al. 2002a). Entsprechend stellt der PHT auch in Deutschland eine der Haupttodesursachen dar und wird auf eine Höhe von ungefähr 70.000 bis zu 100.000 Todesfällen pro Jahr geschätzt. Diese Zahlen machen deutlich, dass der PHT ein sehr großes epidemiologisches Problem darstellt, an dessen Bekämpfung seit langem gearbeitet wird. Die Suche nach Strategien zur Erkennung gefährdeter Individuen ist ein seit Jahrzehnten bestehendes Forschungsfeld.

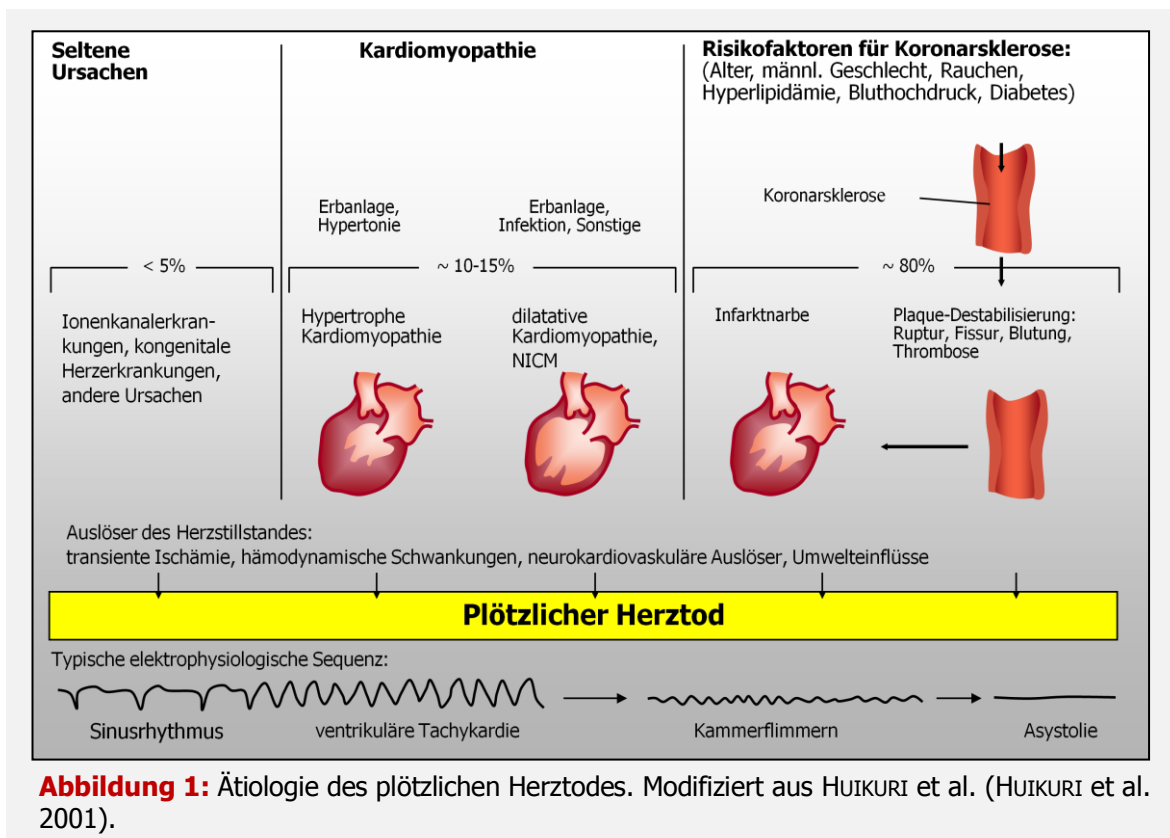
Vor allem Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung tragen ein stark erhöhtes Risiko für den PHT (GORGELS et al. 2003). Die Hauptursache ist hierbei, mit etwa 70% bis 80%, eine koronare Herzkrankheit (KHK) (LEACH et al. 1995; HUIKURI et al. 2001). Umgekehrt sind etwa 50% der Todesfälle, die durch eine KHK bedingt sind, durch den PHT verursacht (MYERBURG et al. 1993). Eine Schwierigkeit bei der Bekämpfung dieser Tode ist, dass sich in einem Großteil der Fälle der plötzliche Herztod ohne Vorboten als ein ‚Erstsymptom‘ der KHK manifestiert (MYERBURG 2001). Die Bekämpfung und Erkennung einer KHK und ihrer bekannten Risikofaktoren, wie der arteriellen Hypertonie (KANNEL et al. 1988), des Diabetes mellitus (LÜSCHER et al. 2003), des Zigarettenrauchens und der Adipositas (DUFLOU et al. 1995; KANNEL & THOMAS 1982), stellt demzufolge einen entscheidenden Ansatz der Verhinderung des PHT bei Patienten ohne vorbekannte Herzerkrankung dar. Dementsprechend zeigen aktuelle epidemiologische Daten, dass der sich außerhalb des Krankenhauses ereignende ‚Herzstillstand‘ immer noch ein häufiger Mechanismus des PHT ist (LLOYD-JONES et al. 2010).

Bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung sind neben der KHK nach Registerdaten wie denen des *Maastricht Circulatory Arrest Registry*, vor allem Patienten mit einer verminderten LV-EF oder Herzinsuffizienz vom PHT betroffen (GORGELS et al. 2003; KLEIN 2006). Insbesondere Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt haben und eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion (LV-EF) aufweisen, tragen ein sehr hohes Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben. In dem oben genannten Register lag die mittlere Zeit vom Zeitpunkt des Myokardinfarktes bis zum Eintreten des PHT bei 6,5 Jahren. Vom Zeitpunkt der Manifestation einer Herzinsuffizienz bis zum PHT betrug die mittlere Zeit sogar nur 4,5 Jahre (GORGELS et al. 2003; KLEIN 2006). Dies verdeutlicht zum einen, dass diese Patientengruppe über einen sehr langen Zeitraum vor dem PHT geschützt werden muss,

zum anderen jedoch auch die zentrale Bedeutung der KHK für den PHT, die weit über das Problem des akuten Myokardinfarktes und der akuten Plaqueruptur hinausgeht.

Erhöht ist das PHT-Risiko auch bei Patienten mit einer Kardiomyopathie, deren LV-EF aufgrund anderer Ursachen als einer KHK, wie zum Beispiel nach einer Myokarditis, hochgradig eingeschränkt ist (nicht ischämisch bedingte Kardiomyopathie [NICM]).

In weniger als 5% der Fälle kommt der PHT bei Patienten mit hereditären Herzerkrankungen, d.h. in der Regel unabhängig von den oben genannten Risikofaktoren, vor. Dies sind z.B. Ionenkanalerkrankungen wie das *long-QT*-(LQTS), das *short QT*- (SQTS) und das *Brugada-Syndrom* (PRIORI et al. 2002a; PRIORI et al. 2002b) – sie sind die häufigsten Ursachen des PHT bei Patienten unter dem 30. Lebensjahr (ZIPES et al. 2006). Abbildung 1 stellt die Ätiologie des PHT zusammenfassend dar.



Es wird geschätzt, dass der PHT in ca. 50% bis 70% auf Tachyarrhythmien wie das Kammerflimmern (VF) oder eine schnelle Kammertachykardie (VT) zurückzuführen ist (GOLDBERGER et al. 2011). Eine geringere Anzahl des PHT (15–20%) wird durch eine Bradyarrhythmie oder die pulslose elektrische Aktivität hervorgerufen (PRIORI et al. 2002a).

Das Auftreten von VT und VF bei eingeschränkter LV-EF ist die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von strukturellen und elektrischen Veränderungen des Myokards („Remodeling“), deren Ursachen wiederum in den multiplen Alterationen bei Herzinsuffizienz, wie chronische Inflammation, Überdehnung des Myokards, Hypoxie und neuroendokrine Aktivierung, liegen. Für die Pathophysiologie von Arrhythmien bei eingeschränkter LV-Funktion ist daher nicht immer die Genese der Herzin-

suffizienz von Bedeutung. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der bei verminderter LV-EF auftretende Dehnungsstress direkt die Leitungseigenschaften des Myokards verlangsamt, zum vermehrten Auftreten von Nachdepolarisationen sowie ventrikulären Extrasystolen führt und schlussendlich die elektrischen Eigenschaften des Myokards verändert (CAMERON et al. 1983; FRANZ et al. 1992; WANG et al. 1994; ZHU et al. 1997). Diese Veränderungen führen zu einer elektrischen Instabilität des ventrikulären Myokards und haben eine erhöhte Vulnerabilität für maligne Kammertachyarrhythmien zu Folge. Ein zurückliegender Myokardinfarkt und auch akute/subakute sowie chronische Ischämie verstärken diese Prozesse, indem sie zu Narben- und/oder Fibrosebildung führen. Dies verschlechtert zum einen die LV-EF, zum anderen stellt es durch die veränderten elektrophysiologischen Eigenschaften des Gewebes (Veränderung der Depolarisation, der Refraktärzeiten sowie der Repolarisation) *per se* ein Substrat für Arrhythmien dar (ZIPES & WELLENS 1998).

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen durch diese arrhythmisch/PHT-bedingten Todesfälle eine erhöhte Mortalität auf; sie macht ca. 50% der Todesfälle bei diesen Patienten aus. Die weiteren 50% kommen durch Todesfälle zustande, die durch kardiales Pumpversagen hervorgerufen werden. Aus diesen beiden Mechanismen folgt, dass vor allem Patienten der NYHA-Stadien I/II in ihrer Population relativ gesehen die höchste Inzidenz des PHT aufweisen, während in den NYHA-Stadien III/IV der Tod durch kardiales Pumpversagen im Vordergrund steht. Eine Mortalitätsreduktion von Patienten mit Herzinsuffizienz muss sich damit auf eine Reduktion dieser beiden Entitäten stützen.

1.2 Prävention des plötzlichen Herztodes

Bei der Prävention des PHT werden eine Primär- und eine Sekundärprävention unterschieden. Die Primärprävention stellt die Verhinderung von VT/VF und des PHT bei Hochrisikopatienten dar. Dies sind nach den einschlägigen Studien der letzten Jahre vor allem Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ (vgl. 1.2.3). Die Sekundärprävention des PHT erfolgt bei Patienten, die eine maligne ventrikuläre Arrhythmie/den PHT überlebt haben.

1.2.1 Pharmakotherapie

Der Ansatz, Postinfarktpatienten, bei denen ventrikuläre Extrasystolen als Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien vorlagen, prophylaktisch mit Klasse-I Antiarrhythmika zu behandeln, musste nach dem *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST) revidiert werden (ECHT et al. 1991). In dieser Studie zeigte sich in der Verumgruppe, die aus Antiarrhythmika der Klasse-I (Flecainid, Encainid) bestand, eine größere Mortalität gegenüber der Placebogruppe, die durch die arrhythmogene und negativ inotrope Wirkung dieser Substanzen erklärt wurde. Daraufhin verschob sich die Hoffnung in Richtung der Klasse-III Antiarrhythmika. Die *Survival with oral D-Sotalol* (SWORD-Studie), die 6.400 Patienten mit einem 6–42 Tage zurückliegendem Myokardinfarkt oder einer über 42 Tage bestehenden Herzinsuffizienz oder einer LVEF $< 40\%$ einschloss, wurde vorzeitig beendet, nachdem in der Sotalol-Gruppe eine signifikant höhere Mortalität gegenüber der Verumgruppe auftrat (WALDO et al.

1996). Ebenso konnte die EMIAT-Studie die in Amiodaron gesetzten Erwartungen in die Prävention des PHT bei Patienten mit einer LVEF < 40% nach Myokardinfarkt nicht erfüllen (JULIAN et al. 1997). In vielen weiteren Studien konnte bislang für kein Antiarrhythmikum der Klassen I oder III eine Mortalitätsreduktion bei Hochrisikopatienten mit eingeschränkter LV-EF gezeigt werden (BARDY et al. 2005; KØBER et al. 2000). Stattdessen konnte diese bei Patienten mit Herzinsuffizienz für Medikamente nachgewiesen werden, die unter anderem gegen Umbauprozesse des Myokards im Rahmen des strukturellen ‚Remodeling‘ sowie gegen ischämische Prozesse wirken (Betablocker, ACE-Inhibitoren/AT2-Blocker, Aldosteron-Antagonisten) und damit über vielfältige Effekte das Auftreten von Arrhythmien sowie die Mortalität vermindern.

1.2.2 Implantierbarer Cardioverter und Defibrillator (ICD) – Sekundärprävention

In den 1990er Jahren wurden Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit des implantierbaren Cardioverters und Defibrillators (ICD) bei Patienten, die eine VT/VF überlebt hatten, gegenüber einer medikamentös antiarrhythmisch therapierten Patientengruppe testeten. Dies waren das *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators-Trial* (AVID INVESTIGATORS 1997), die *Canadian Implantable Defibrillator Study* (CIDS) (CONNOLLY et al. 2000), sowie die *Cardiac Arrest Study Hamburg* (CASH) (KUCK et al. 2000), die allesamt eine Mortalitätsreduktion durch den ICD zeigen konnten.

1.2.3 Implantierbarer Cardioverter und Defibrillator (ICD) – Primärprävention

1.2.3.1 Nach Myokardinfarkt

MOSS et al. konnten in ihrem *Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial I* (MADIT-I Studie) erstmals den primärprophylaktischen Nutzen einer ICD-Implantation bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ nach Myokardinfarkt zeigen. Bei 196 Postinfarktpatienten, die eine Einschränkung der LV-EF $\leq 35\%$, nichtanhaltene Kammertachykardien (nsVT) und eine auslösbare ventrikuläre Kammertachykardie (VT), die trotz akuter Antiarrhythmikagabe repetitiv in der Ventrikelstimulation induzierbar war, aufwies, konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit einem ICD versorgt wurden, nach 2,3 Jahren eine signifikante Reduktion der Mortalität gegenüber der medikamentös antiarrhythmisch therapierten Gruppe aufwies (MOSS et al. 1996). Dieses Ergebnis wurde später vom *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (MUSTT), das Patienten mit einer LV-EF $\leq 40\%$, nsVT und elektrophysiologisch induzierbarer VT einschloss, bestätigt (BUXTON et al. 1999).

In der MADIT-II Studie wurde keine elektrophysiologische Testung mehr durchgeführt, so dass hier nur ein mindestens einen Monat zurückliegender Myokardinfarkt sowie eine Reduktion der LV-EF $\leq 30\%$ als Kriterium für die ICD-Versorgung genutzt wurden (MOSS et al. 2002). Anschließend wurde die primärprophylaktische Therapie mittels ICD mit einer medikamentösen Standardtherapie aus ACE-Hemmer und Betablocker verglichen. Die MADIT-II Studie wurde frühzeitig aufgrund der Überlegenheit des ICD-Zweigs abgebrochen. Hier zeigte sich während eines mittleren Beobachtungs-

zeitraums von 1,7 Jahren eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität von 19,6 % auf 14,6% (MOSS et al. 2002).

Eine weitere wichtige Studie zur Primärprävention stellte das *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT) dar (BARDY et al. 2005). Dieses verglich 2.521 Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$, konventioneller Herzinsuffizienztherapie und additiver ICD- oder Amiodarontherapie mit einer konventionell allein mit Herzinsuffizienztherapie und additivem Placebo versorgten Patientengruppe. In der ICD-Gruppe wurde innerhalb von fünf Jahren eine Reduktion der Mortalität um 7,2% beobachtet. Im Gegensatz zu den MADIT-Studien wurden hier auch Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NICM) eingeschlossen (BARDY et al. 2005).

Diese multizentrischen und randomisierten Studien belegten die Überlegenheit des ICD gegenüber einer medikamentös antiarrhythmischen Therapie in der Primärprävention des PHT. Wichtig bei der Interpretation dieser Studien ist jedoch, dass ein ‚Benefit‘ durch den ICD nur bei Patienten mit reduzierter LV-EF gezeigt werden konnte, die nicht durch koronare Ischämie gefährdet waren (BIGGER et al. 1999). Daneben spielt der Implantationszeitpunkt eine wichtige Rolle; in verschiedenen Studien konnte der Nutzen einer ICD-Implantation in der Frühphase nach Myokardinfarkt nicht belegt werden (RAVIELE et al. 2005; HOHNLOSER et al. 2004).

1.2.3.2 Nicht-ischämische Kardiomyopathie (NICM)

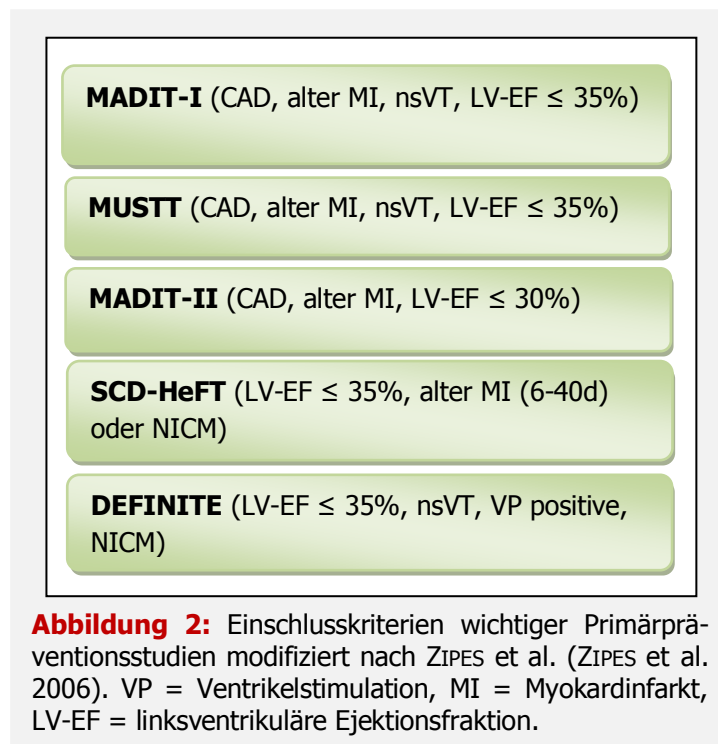
Bei Patienten mit NICM ist die Datenlage zur primärprophylaktischen ICD-Implantation nicht so eindeutig. In der AMIOVERT-Studie wurden 103 Patienten mit einer NICM, LV-EF $\leq 35\%$ sowie nicht-anhaltenden Kammertachykardien (nsVT) jeweils in einen ICD- oder einen Amiodaron-Arm randomisiert. Diese Studie konnte keinen Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen (STRICKBERGER et al. 2003).

In der DEFINITE-Studie, einer weiteren Studie zur primärprophylaktischen ICD-Versorgung von NICM-Patienten, zeigte sich zwar eine absolute Risikoreduktion von 5,1% in der ICD-Gruppe, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$) (KADISH et al. 2004). Das bereits erwähnte SCD-HeFT schloss auch Patienten mit einer NICM ein und war die erste Studie, die wirklich zeigen konnte, dass auch NICM Patienten von einem primärprophylaktischen ICD profitieren (BARDY et al. 2005; ZIPES et al. 2006). Bis heute bildet diese Studie damit die Grundlage für die Empfehlung einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei dieser Patientengruppe.

1.2.4 CRT-D – Primärprävention

Ein kardiales Resynchronisationssystem mit Defibrillator (CRT-D) kann, wie der ICD, primärprophylaktisch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz implantiert werden, deren LV-EF $\leq 35\%$ beträgt. Des Weiteren leiden die Patienten, bei denen ein CRT-D-System indiziert ist, an einem asynchronen Kontraktionsmuster ihrer Ventrikel (hervorgerufen durch einen kompletten Linksschenkelblock). Die dabei verwendete biventrikuläre Stimulation (CRT) verbessert die Pumpfunktion, während der integrier-

te ICD den arrhythmisch bedingten PHT verhindern kann. Zunächst ging man davon aus, dass vor allem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III/IV) von einer Resynchronisationstherapie mit ICD profitieren. Die Ende des Jahres 2009 veröffentlichte MADIT-CRT Studie, die 1.820 Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und nur geringen Herzinsuffizienz-Symptomen der NYHA-Klassen I/II einschloss, verglich die alleinige konventionelle Therapie mittels ICD mit der Therapie durch ein CRT-D-Gerät. Interessanterweise zeigte sich in der CRT-D-Gruppe eine signifikante Reduktion der Endpunkte, die als Tod jeder Ursache oder als eine Dekompensation der Herzinsuffizienz definiert waren (MOSS et al. 2009).



1.3 Risikostratifikation

1.3.1 Problemstellung

Die Studien zur Primärprävention des PHT bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ führten zu einem Paradigmenwechsel bei der Behandlung dieser gefährdeten Patientengruppe, bei dem es zu einer Ausweitung der Implantationsindikation dieser ursprünglich nur nach überlebter maligner Arrhythmie implantierten Geräte kam. Bis heute stellt die LV-EF den zentralen und wichtigsten Parameter zur Risikostratifikation von gefährdeten Patienten dar (GOLDBERGER et al. 2011; GOLDBERGER et al. 2008). Ihre Sensitivität zur Vorhersage des PHT ist jedoch sehr begrenzt; weniger als 50% der Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt haben und am PHT versterben, leiden an einer LV-EF unter 30% (BUXTON et al. 2007). Es wurde bereits erwähnt, dass sich relativ gesehen die größte Anzahl PHTs in den NYHA-Stadien I/II manifestiert. Dennoch ist die Abgabe von adäquater ICD-Intervention ein relativ seltenes Ereignis (circa 5% der Patienten mit primärprophylaktischem ICD erhalten einen adäquaten Schock pro Jahr [BARDY et al. 2005]), weil viele der Patienten, die primär-

prophylaktisch ein Gerät implantiert bekommen, nur ein sehr niedriges Risiko für den PHT tragen, obwohl sie das Hauptkriterium einer verminderten LV-EF erfüllen. Konsequenterweise erwies sich die *Number needed to treat* (NNT) mit 14-18 Patienten in den Primärpräventionsstudien als relativ hoch (MOSS et al. 2002; BARDY et al. 2005). Diesbezüglich zeigten GOLDENBERG et al. in einer Post-hoc-Analyse von MADIT-II Daten, dass Patienten, bei denen keiner der in dieser Studie identifizierten Risikofaktoren für VT/VF oder nicht-arrhythmogene Mortalität vorlag, nicht vom ICD profitierten (GOLDENBERG et al. 2008).

Die Inzidenz des PHT im NYHA-Stadium IV ist ebenfalls hoch (nach nicht-arrhythmogenem Tod zweithäufigste Todesursache in dieser Gruppe). Die Schwere der Herzinsuffizienz mit der assoziierten Mortalität, vor allem durch kardiales Pumpversagen, limitiert jedoch auch die Wirksamkeit einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei diesen Patienten, so dass eine solche dieser Gruppe von Patienten keinen Überlebensvorteil bringt (GOLDENBERG et al. 2008). Die gilt ebenso für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CUCULICH et al. 2007).

POOLE et al. zeigten bei Patienten des SCD-HeFT die prognostische Bedeutung von adäquaten und inadäquaten ICD-Schocks. Patienten mit adäquaten ICD-Schocks, die nicht in den ersten vierundzwanzig Stunden nach einem ICD-Schock verstarben, hatten während des weiteren Follow-ups ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko (POOLE et al. 2008). Ebenso hatten Patienten nach inadäquaten ICD-Schockabgaben ein zweifach erhöhtes Risiko für den Todeseintritt während des Follow-ups (POOLE et al. 2008). Dieses Ergebnis deckte sich mit den Ergebnissen der MADIT-II Studie (MOSS et al. 2004). Die Autoren erklären dies vor allem durch eine Zunahme der nicht-arrhythmogenen Mortalität, die durch eine Progression der Herzinsuffizienz bedingt sei (MOSS et al. 2004).

Die hohen Therapiekosten (MARK et al. 2006; ZWANZIGER et al. 2006), die bislang hohe NNT, der fehlende Überlebensvorteil für die zwei oben charakterisierten Patientengruppen (GOLDENBERG et al. 2008) und die mit dem ICD assoziierte Morbidität (CEVIK et al. 2009) und Mortalität (POOLE et al. 2008) machen deutlich, wie wichtig eine differenzierte Risikostratifikation ist, um die primärprophylaktische ICD-Implantation gezielter und effizienter einzusetzen. Eine Verbesserung der ‚Werkzeuge‘ zur Prädiktion maligner ventrikulärer Arrhythmien mit Präzisierung der Risikostratifikation ist dringend erforderlich (GOLDBERGER et al. 2011). In der Vergangenheit wurde diesbezüglich nach unterschiedlichen invasiven und nichtinvasiven Verfahren zur Risikoevaluation für den PHT bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung und einer LV-EF $\leq 35\%$ gesucht.

1.3.2 Elektrophysiologische Methoden und Bildgebung

Die elektrophysiologische Ventrikelstimulation mit Induktion einer VT/VF stellte lange eine praktizierte Methode zur Erkennung von Hochrisikopatienten dar. In der MADIT-I und MUSIT-Studie führte eine Risikostratifikation, die aus der Kombination einer LV-EF $\leq 40\%$ und dem Vorliegen einer induzierbaren VT in der elektrophysiologischen Untersuchung bestand, zu einer verbesserten Vorhersage der zwei-Jahres-Mortalität (MOSS et al. 1996). Bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 30\%$ konnten

DAUBERT et al. dagegen in einer MADIT-II Substudie mit Hilfe programmierter Elektrostimulation und Auslösung einer VT keine adäquate Vorhersage ventrikulärer Arrhythmien treffen (DAUBERT et al. 2006). Erstaunlicherweise wiesen Patienten, bei denen keine VT induziert werden konnte, sogar signifikant häufiger eine ICD-Therapie aufgrund eines VF auf (DAUBERT et al. 2006).

DHAR et al. untersuchten bei 1.232 Patienten aus der MADIT-II Studie den Einfluss der Länge des QRS-Intervalls (QRS-duration [d]) auf das Auftreten von VT/VF. Diese war nicht prädiktiv für das Eintreten ventrikulärer Arrhythmien in der Gruppe der mit ICD versorgten Patienten. Dagegen zeigte sich in der medikamentös therapierten Patientengruppe ein signifikanter Zusammenhang von QRSD und dem Auftreten von Arrhythmien (DHAR et al. 2008).

In das MASTER-Trial (*Microvolt T-Wave Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients*) wurden Patienten nach den MADIT-II Kriterien eingeschlossen, deren Daten vor einer ICD-Implantation durch einen MTWA-Test komplettiert wurden. T-Wellen-Alternans beschreibt eine Änderung der Amplitude oder Morphologie der T-Welle mit jeder Herzaktion. CHOW et al. konnten in dieser Studie keine Vorhersage ventrikulärer Arrhythmien (VT/VF) mittels MTWA treffen (CHOW et al. 2008). Dagegen zeigte sich in einer anderen Studie das TWA prädiktiv für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien oder für den Tod bei Patienten mit eingeschränkter LV-EF (BLOOMFIELD et al. 2006). Neben diesen zumeist negativen Studien gibt es auch Daten, die eine größere Bedeutung der verschiedenen elektrophysiologischen Parameter gefunden haben; ihnen ist jedoch gemeinsam, dass sie vor allem eine negative Vorhersagekraft dieser Parameter zeigten.

Eine neue und nicht-elektrophysiologische Methode stellt beispielsweise die kardiale Bildgebung dar. So zeigten in einer aktuellen Studie (n = 103) Patienten mit ‚late gadolinium enhancement‘ (MRT), das als Marker regionaler kardialer Fibrose diente, eine höhere Inzidenz von VT/VF und adäquater ICD-Intervention als Patienten ohne Fibrose. Dieser Befund zeigte sich bei Patienten mit ICM und NICM (ILES et al. 2011).

Bislang wurde neben der LV-EF noch kein Parameter gefunden, der eine gute positive Prädiktion von Arrhythmien bei Patienten erlaubt, die die MADIT-II oder auch die SCD-HeFT-Kriterien erfüllen (GOLDBERGER et al. 2011; HAUGAA et al. 2011; OKUTUCU & OTO 2010). Dementsprechend hat sich in der Routine noch kein weiterer Marker etablieren können. Gegenstand aktueller Forschung ist deshalb auch die Suche nach neuen, nicht-ektrophysiologischen Markern, wie zum Beispiel molekularen und genetischen Veränderungen, mit denen sich das arrhythmogene Risiko dieser Patienten abschätzen ließe und die damit eventuell auch zur Risikostratifikation bei diesen Hochrisikopatienten geeignet wären (GAO et al. 2011; SHANG et al. 2007; SEEGERS et al. 2011).

1.4 Herzinsuffizienz und Biomarker

Die Einschränkung der LV-EF geht nicht nur mit einer Überfüllung der Ventrikel einher. Vielmehr zeichnet sich die Herzinsuffizienz durch das komplexe Zusammenspiel zahlreicher biochemischer und molekularbiologischer Veränderungen aus, die sowohl die Kardiomyozyten als auch das Interstitium

betreffen. Diese werden unter anderem durch neurohumorale Aktivierung und durch chronische Entzündungsprozesse getriggert. Biomarker, die im Blut messbar sind und die Aktivität dieser Prozesse widerspiegeln, haben sich in der Prognose-Stellung der Herzinsuffizienz zunehmend etabliert (BRAUNWALD 2008). Darum werden im Folgenden für diese Arbeit wichtige Biomarker erläutert.

1.4.1 BNP und NT-proBNP

Das *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) gehört zu der Gruppe der natriuretischen Peptide. NT-proBNP ist biologisch inaktiv und stammt aus dem prä-proBNP. NT-proBNP besitzt eine längere Halbwertszeit als BNP (HUNT et al. 1995). Die Freisetzung erfolgt aus den Kardiomyozyten des linken Ventrikels, zum einen in geringer Form durch direkte Stimulation in Form von Katecholaminen, Endothelin und dem Antidiuretischen Hormon (ADH), zum anderen in größerer Konzentration durch myokardialen Dehnungsstress bei dilatiertem, hypertrophiertem oder überfülltem linken Ventrikel mit gesteigerter Wandspannung. Zunächst kommt es hierbei zur Freisetzung der 134 Aminosäuren langen Vorstufe (prä-pro-BNP). Dieses wird anschließend durch die Serinprotease Corin in das biologisch inaktive und 76 Aminosäuren lange NT-proBNP sowie das 32 Aminosäuren kurze und aktive BNP gespalten. Damit reflektiert der NT-proBNP-Spiegel die Menge des biologisch wirksamen BNP (BRAUNWALD 2008). Durch die Freisetzung bei erhöhtem Dehnungsstress stellen beide Peptide einen Marker für den Schweregrad einer linksventrikulären Dysfunktion dar. In vielen Untersuchungen konnte konsequenterweise sowohl für BNP als auch für NT-proBNP eine Korrelation mit der NYHA-Klasse und der LV-EF bei herzinsuffizienten Patienten nachgewiesen werden. Als natriuretisches Peptid fördert BNP die Diurese und reduziert die Aktivität des Renin Angiotensin Aldosteron Systems (RAAS). Zusammenfassend wirkt es der durch die Herzinsuffizienz bedingten Volumenbelastung entgegen (MOUNTANTONAKIS S & DEO R 2010; BRAUNWALD 2008).

Bei systolischer Herzinsuffizienz wurde eine NT-proBNP-Konzentration über 1.000 pg/mL als prognostisch bedeutsam beschrieben (KIM & JANUZZI 2011). In der Untersuchung von BERGER et al. zeigte sich das BNP als ein unabhängiger Prädiktor des PHT bei Patienten mit einer LV-EF < 35% (BERGER et al. 2002). VERMA et al. zeigten, dass die vor der ICD Implantation gemessene BNP-Konzentration bei Patienten mit Primär- und Sekundärprävention des PHT, prädiktiv für adäquate ICD-Intervention während des Follow-ups ist (VERMA et al. 2006). Eine kürzlich veröffentlichte Studie lieferte ein ähnliches Ergebnis (SCOTT et al. 2011).

1.4.2 Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)

Entzündungsprozesse spielen sowohl in der Progression von endothelialer als auch von linksventrikulärer Dysfunktion eine entscheidende Rolle und können so zu einem Voranschreiten der Herzinsuffizienz führen. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein akute-Phase-Protein, das von den Hepatozyten als Antwort auf proinflammatorische Zytokine (z.B. Interleukin [IL]-6 und Tumornekrose Faktor [TNF]- α) produziert wird. Im Rahmen der Immunantwort wirkt es als Opsonin, kann so Pathogene markieren

und die Abwehrreaktion induzieren. Demzufolge wird es seit langer Zeit als Marker für bakterielle Erkrankungen eingesetzt (BLACK et al. 2004). Bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz wurde ein erhöhtes CRP erstmalig in den 1950er Jahren beschrieben. Hierbei zeigte sich, dass Patienten, bei denen ein erhöhter CRP-Spiegel nachweisbar war, einen schwereren Grad der Herzinsuffizienz aufwiesen (ELSTER et al. 1956). In weiteren Studien konnte bestätigt werden, dass schwere Formen der Herzinsuffizienz ebenfalls mit erhöhten Spiegeln des CRP einhergehen und mit einem schlechten ‚Outcome‘ verbunden sind (ANAND et al. 2005).

Die Synthese des CRP zeigt sich nicht nur auf die Leber beschränkt, sondern kann ebenfalls in Endothelzellen und Monozyten im Rahmen arteriosklerotischer Prozesse erfolgen (BLACK et al. 2004). Mit der Entwicklung eines hochsensitiven Tests, durch den bereits kleinere Level des CRP detektiert werden können (hs-CRP), kam es zur vermehrten Anwendung des CRP als Biomarker für arteriosklerotische Prozesse (RIDKER 2001; BRAUNWALD 2008). Diesbezüglich konnte auch gezeigt werden, dass CRP, indem es zu einer Beeinträchtigung der NO-Freisetzung und erhöhter Expression von Adhäsionsmolekülen führt, ein kausaler Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose ist (VENUGOPAL et al. 2005). In der *Physicians' Health study*, die 22.071 gesunde männliche Ärzte in einem siebzehn-jährigen Follow-up untersuchte, war das CRP prädiktiv für den PHT, was am wahrscheinlichsten eine klinisch inapparente KHK widerspiegelte (ALBERT et al. 2002).

1.4.3 Nierenfunktion

In der Vergangenheit zeigte sich ebenfalls vielfach, dass Postinfarktpatienten, die eine schlechte Nierenfunktion aufweisen, einer erhöhten Mortalität unterliegen (ANAVEKAR et al. 2004; CHERTOW et al. 2000). Die große Substudie des *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALINT, n = 14.527) zeigte überzeugend, dass auch schon Patienten mit einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung (GFR 45-59,9 mL/min) durch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gefährdet sind (ANAVEKAR et al. 2004). In einer von GOLDENBERG et al. 2008 veröffentlichten Post-hoc-Analyse der MADIT-II Daten, die einen Risiko-Score zur Primärprävention des PHT bei eingeschränkter LV-EF erstellte, war die Nierenfunktion ebenfalls mit eingeschlossen (GOLDENBERG et al. 2008). Weitere frühere Analysen der MADIT-II Studie zeigten außerdem, dass es mit Verschlechterung der Nierenfunktion zu einer Zunahme von Therapien durch den ICD kommt (GOLDENBERG et al. 2006).

1.5 Einführung in den Stickstoffmetabolismus

1.5.1 Chemie des Stickstoffmonoxids (NO)

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Radikal, das durch die verschiedenen Isoformen der Stickoxidsynthase (NOS) produziert wird. Es ist ungeladen und besitzt eine für Radikale ungewöhnlich lange Halbwertszeit von ungefähr zehn Sekunden (MONCADA et al. 1991). Dies hat zur Folge, dass NO weite Strecken (~50 µm/Sekunde in wässriger Lösung) diffundieren kann, bevor es zu einer Reaktion kommt und es seine Funktion als Botenstoff ausüben kann (PRYOR et al. 1997; LOSCALZO 2000).

Die Nomenklatur der unterschiedlichen NOS-Isoformen leitet sich von dem Gewebe ab, aus dem die jeweilige Form zuerst isoliert wurde. Isoformen sind die nNOS (neuronal Gewebe), iNOS (inflammatorische Makrophagen) und die eNOS (endotheliale Zellen). Die eNOS und die nNOS sind gewöhnlich konstitutiv exprimiert und werden zellulär über verschiedene Wege reguliert (vgl. 1.5.4). Dagegen wird die iNOS durch inflammatorische Zytokine induziert und ist unter anderem ein Bestandteil der Immunantwort. Den NOS-Unterformen ist gemeinsam, dass sie die Oxidation von L-Arginin katalysieren. Als Produkte entstehen dabei das NO sowie die nicht-proteinogene Aminosäure L-Citrullin (FERON & MICHEL 2000).

NO ist an einem breiten Spektrum von Reaktionen beteiligt. Eine häufige ablaufende Reaktion ist die Reaktion mit Sauerstoff. Die im wässrigen Milieu bei dieser Oxidation entstehenden Endprodukte sind Nitrit (NO_2^-) und Nitrat (NO_3^-). Durch Reaktion von NO mit dem Superoxid-Anion, das in Folge oxidativen Stresses entsteht, kommt es zur Entwicklung von Peroxynitrit (OONO^-). Diese Reaktion führt dazu, dass es zu einem Verlust von aktivem NO als Folge von oxidativem Stress kommt. Des Weiteren gehört OONO^- zu den *Reaktive Oxygen Species* (ROS) und ist an der Oxidation zahlreicher biologischer Moleküle beteiligt, was wiederum weiteren oxidativen Stress triggert (LOSCALZO 2000).

1.5.2 Kardiovaskuläre Funktion

Dem Stickstoffmonoxid kommt eine entscheidende Rolle als Botenstoff im vaskulären System zu. Über das durch die eNOS produzierte NO ist das Endothel der Blutgefäße in der Lage, auf physikalische Stimuli zu reagieren; die Scherstress induzierte Vasodilatation ist eine solche Reaktion. Hierbei erfolgt eine vermehrte NO-Freisetzung durch die Scherkräfte, die durch das vorbeiströmende Blut auf das Endothel einwirken. Bei einem gesteigerten Bedarf führt dies zu einer Weitstellung des Gefäßes (durchblutungsabhängige Vasodilatation). Den Grundstein für diese Entdeckung legten in den 1980er Jahren FURCHGOTT & ZAWADZKI, die die Beobachtung machten, dass Acetylcholin nur bei einem intakten Endothel vasodilatierend wirken kann (FURCHGOTT & ZAWADZKI 1980). In dieser Funktion wurde NO zuerst als *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) beschrieben und später durch weitere Arbeiten als Stickstoffmonoxid identifiziert (IGNARRO et al. 1987; FURCHGOTT & VANHOUTTE 1989; DILLON & VITA 2000). NO ist damit ein entscheidender Regulator des basalen Gefäßtonus und besitzt im Gefäßsystem zahlreiche weitere und auch antiarterogene Funktionen. Dies betrifft zum Beispiel die Thrombozyten, deren Aggregation durch NO gehemmt wird (RADOMSKI et al. 1991; FREEDMAN et al. 1999), die Adhäsivität von Leukozyten, die ebenfalls durch NO vermindert ist (LEFER et al. 1999; LEFER & MA 1993), die Inhibition der Lipoproteinoxidation sowie die Verminderung der Proliferation glatter Gefäßmuskulzellen (NAPOLI & IGNARRO 2001).

Am Herzen im Allgemeinen und am Myokard im Speziellen, erfüllt NO ebenfalls zahlreiche physiologische Funktionen (Tabelle 1); es stellt einen wichtigen kontraktilitätsregulierenden Faktor dar, der sowohl Einfluss auf die Inotropie, die Lusitropie als auch auf die Chronotropie ausübt (MASSION et al.

2003). Des Weiteren besitzt NO eine Bedeutung für die Regulation von thrombogenen, inflammatorischen und proliferativen Prozessen sowie für den Tonus der Herzkranzgefäße.

Die inotrope Wirkung des NO ist abhängig von der Konzentration. Hohe Konzentrationen von NO, wie sie zum Beispiel bei Sepsis gefunden werden, wirken sich eher negativ inotrop aus und führen konsekutiv zu einer myokardialen Depression (TAVERNIER et al. 2001). Niedrige Konzentrationen dagegen haben eher eine positiv inotrope Wirkung (MASSION et al. 2003). Der lusitrope Effekt des NO konnte tierexperimentell unter anderem an isolierten Papillarmuskeln nachgewiesen werden, die mittels der NO-freisetzenden Substanz P stimuliert wurden und daraufhin eine Relaxation zeigten (SMITH et al. 1991). Als bei diesen Versuchen das Endokard entfernt wurde, kam es nicht mehr zu dieser Wirkung, so dass die Autoren diesen Mechanismus vor allem auf das Einwirken von NO zurückführten (SMITH et al. 1991). PAULUS et al. konnten bei gesunden Probanden die Lusitropie des NO darstellen, indem sie ebenfalls nach Stimulation mit der Substanz P einen Abfall des linksventrikulären Drucks sowie eine schnellere Relaxation des linken Ventrikels zeigen konnten (PAULUS et al. 1995). Ähnlich wie in den Gefäßen erfolgt die NO-Freisetzung aus dem Endokard unter anderem in der Folge mechanischer Stimuli und zeigt sich konsequenterweise abhängig von der Vor- und der Nachlast (PINSKY et al. 1997). Die während des Herzzyklus auftretenden Änderungen in der Strömungsgeschwindigkeit führen somit zu einer autoregulativen NO-Freisetzung. In Tierversuchen wurde mittels intramyokardialer Sonden die NO-Freisetzung während eines kompletten Herzzyklus gemessen und jeweils ein endsystolischer NO-Peak aufgezeichnet. Dieser ging einher mit dem Beginn der linksventrikulären Relaxation und kann über die NO-vermittelte veränderte Kalzium-Sensitivität der myokardialen Filamente erklärt werden (vgl. 1.5.3) (PINSKY et al. 1997).

Da sich die NOS ebenfalls in den kardialen Nervenfasern befindet, vermuteten unterschiedliche Autoren, dass NO ebenfalls an der Regulation der ventrikulären Elektrophysiologie beteiligt sei. So wurden unter anderem Wirkungen von NO auf die Sinus- und AV-Knotenfunktion beschrieben, nach denen der parasympathische Einfluss stimuliert wurde (ELVAN et al. 1997; FEI & ZIPES 2000). PABLA et al. zeigten, dass NO eine wichtige Rolle in der Protektion vor Reperfusion induziertem VF spielt; Reperfusion von isolierten Rattenherzen mit dem NOS Inhibitor L-NMMA führte zu einer Steigerung der Inzidenz von VF um 50% (PABLA & CURTIS 1996; FEI & ZIPES 2000).

Tabelle 1: Darstellung der physiologischen NO-Funktionen am Herzen modifiziert nach BALLIGAND & CANNOM (BALLIGAND & CANNOM 2000), S.155.

	Gesunder Herzmuskel/Myozyten	Kranker Herzmuskel/Myozyten
Inotropie	Basiskontraktion ‚bimodale‘ Wirkung positiv inotrop (niedrige Konzentrationen von NO) negativ inotrop (hohe Konzentrationen) beta-adrenerg; negativ inotrop ^e	myokardiale Depression ⁱ (Herzinsuffizienz, Sepsis)
Chronotropie	Vermittlung des Ach-Effektes auf HF und Überleitung in SA-, AV-Knoten und ventrikulären Gewebe ^e	NO↓ ^e → erhöhte Vulnerabilität für Arrhythmien
Lusitropie	Beschleunigung der Relaxation, Verkürzung der Kontraktion ^e	NO↓ ^e → diastolische Dysfunktion
O₂-Verbrauch	Verringerung ^e	NO↓ ^e → O ₂ -Verbrauch steigt
Remodeling	keine	Bedeutung für Hypertrophie
andere	Kontrolle der Glucoseutilisation ^e	Apoptoseinduktion ⁱ , Immunantwort ⁱ

e = eNOS vermittelt, i = iNOS vermittelt. Ach = Acetylcholin, HF = Herzfrequenz, SA = Sinoatrial, AV = Atrioventrikulär, NO = Stickstoffmonoxid.

1.5.3 Wirkmechanismus

Unter Punkt 1.5.2 wurde bereits auf die vaskulären Funktionen von NO als EDRF eingegangen. Die cGMP-vermittelte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur ist ein seit langem bekannter Vorgang. Dabei kann NO aufgrund seiner chemischen Eigenschaften problemlos die Zellmembran permeieren und bindet im Zytoplasma an die lösliche Guanylatcyclase. Der Anstieg der cGMP-Konzentration führt zu einer Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase, was eine Aktivierung der sarkolemmalen und sarkoplasmatischen Ca²⁺-ATPase zur Folge hat und zu einem Abfall des für die Kontraktion notwendigen intrazellulären Calciums führt (HEYDRICK 2000).

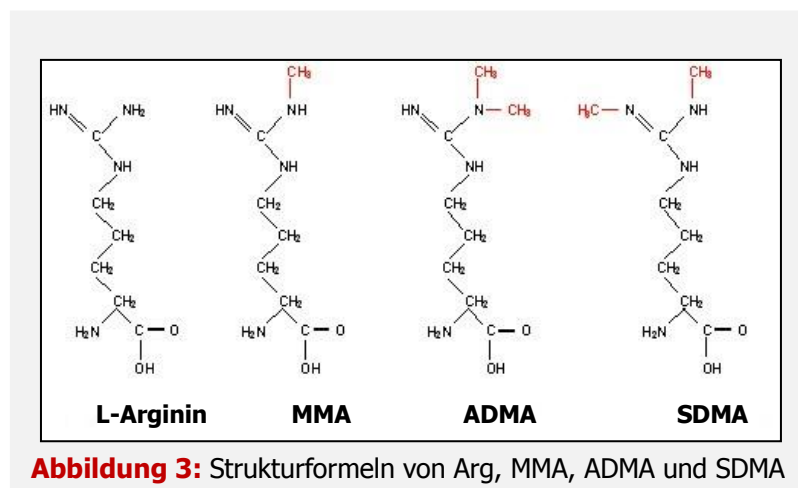
Die Reaktion auf NO in den Kardiomyozyten läuft wie die Relaxation der glatten Muskulatur ab. Auch hier wird der Effekt über die lösliche Guanylatzucklase und die erhöhte cGMP-Konzentration vermittelt. Über die Aktivität von Proteinkinasen soll dann eine Änderung der Ca²⁺-Konzentration in der Herzmuskelzelle und damit der Kontraktilität erfolgen (KELLY et al. 1996).

1.5.4 Regulation des NO-Metabolismus

Der Stickstoffstoffwechsel unterliegt besonders auf der Ebene der drei NOS-Isoformen zahlreichen Steuerungsmechanismen. Die katalytische Aktivität aller drei NOS-Isoformen ist abhängig von der Ca^{2+} -Bindung an das regulatorische Protein Calmodulin (CaM). Besonders die Aktivitäten der nNOS und eNOS zeigen sich stark von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration abhängig, während die Aktivität der iNOS, die Ca^{2+} bereits bei kleinen Konzentrationen bindet, sich unabhängiger von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration darstellt (NATHAN & XIE 1994).

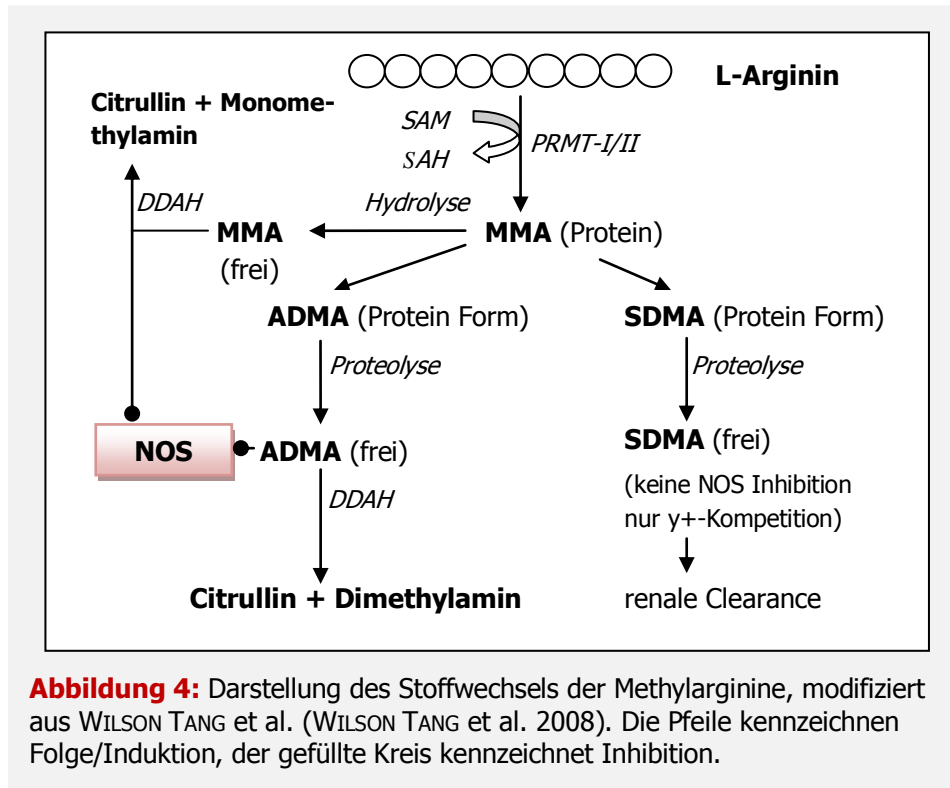
Methylarginine – endogene NOS-Inhibitoren

An der Regulation des Stickstoffstoffwechsels und der NO-Bereitstellung sind des Weiteren unterschiedlich methylierte Derivate der Aminosäure L-Arginin (Arg) beteiligt. In den letzten Jahren wurden vermehrt das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA), das symmetrische Dimethylarginin (SDMA) und das monomethyl L-Arginin (MMA) untersucht. ADMA wurde das erste Mal in den 1970er Jahren aus menschlichem Urin isoliert (KAKIMOTO & AKAZAWA 1970). Die Strukturformeln der drei Argininderivate sind in Abbildung 3 neben der Struktur von L-Arginin dargestellt.



Methylierte Argininderivate entstehen im Rahmen der posttranslationalen Prozessierung in Folge der Methylierung von in Proteinen vorhandenen L-Arginin-Resten durch eine Enzymgruppe, die Protein-Arginin-Methyltransferasen (PRMT) genannt wird. Diese übertragen eine Methylgruppe des S-adenosylmethionin (SAM) auf einen vorhandenen L-Arginin-Rest. Es entsteht, je nach Anzahl der übertragenen Methylgruppen, MMA, ADMA oder SDMA sowie das S-Adenosylhomocystein (SAH). Letzteres wird anschließend zu Homocystein hydrolysiert. Von den PRMTs gibt es zwei Isoformen. Während ADMA ausschließlich durch die PRMT-1 synthetisiert wird, wird das SDMA durch die PRMT-2 produziert. Das MMA dagegen wird durch beide Isoformen hergestellt (RAWAL et al. 1995). Die Methylierung des in Proteinen gebundenen L-Arginin ist ein irreversibler Prozess; es erfolgt keine Demethylierung dieser Produkte. Die Methylarginine werden im Rahmen des natürlichen Proteinum-

satzes durch Proteolyse freigesetzt und nicht für den Wiederaufbau neuer Proteine verwendet (LEIPER & VALLANCE 1999). Eine ausführliche Darstellung des NO- und ADMA-Stoffwechsels liefert Abbildung 4.



Experimentell konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass synthetisches L-NMMA die Funktion der NOS blockiert (FURCHGOTT 1996). VALLANCE et al. demonstrierten 1992 die hemmende Wirkung von ADMA an der NOS und zeigten daneben in *in-vitro* Versuchen an Aorten-Ringen von Ratten eine pro-contraktorische Wirkung auf die Gefäßmuskulatur (VALLANCE et al. 1992). Es stellte sich heraus, dass MMA und ADMA ungefähr die gleiche hemmende Potenz zeigen und nicht-selektiv auf alle drei Isoformen der NOS wirken (VALLANCE et al. 1992).

Neben dem ADMA und MMA entsteht mit SDMA ein weiteres endogen methyliertes Arginin-derivat. Die Plasma-Konzentrationen von SDMA liegen höher als die des ADMA und wesentlich höher als die des MMA. SDMA besitzt jedoch keinerlei direkte inhibitorische Wirkung auf die NOS-Formen. Neben der kompetitiven Hemmung, die MMA und ADMA an der NOS ausüben, besteht durch alle drei Derivate über eine Konkurrenz mit der zellulären Aufnahme von L-Arginin (kationischer Aminosäuretransporter) jedoch eine indirekte Wirkung auf die NO-Bereitstellung. Demzufolge kann selbst SDMA, vermittelt über diesen (γ^+) Transporter, die NO-Bereitstellung durch die NOS einschränken (vgl. Abbildung 4) (BRUNINI et al. 2004; BOGLE et al. 1995).

Für die Elimination der Methylarginine spielt vor allem die renale Filtration eine entscheidende Rolle; Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigen eine bedeutende Kumulation aller drei Methylarginine (VALLANCE et al. 1992; ZOCALI et al. 2001). SDMA besitzt die stärkste renale

Clearance und zeigte in Studien auch eine sehr gute Korrelation mit der Inulin- sowie der Creatinin-Clearance. Folglich ist es ein sehr präziser Parameter für die Nierenfunktion (BODE-BÖGER et al. 2006; KIELSTEIN et al. 2006).

Die Elimination von ADMA und MMA steht hierzu im Kontrast; hier erfolgt nur die Elimination eines kleinen Teils über die glomeruläre Filtration. Für den größten Teil des Abbaus ist dagegen die Enzymgruppe der Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolasen (DDAH)-I/II von Bedeutung, die in vielen Geweben, wie zum Beispiel dem vaskulären Endothel und dem Gehirn, vorkommen. Diese spalten rund 80% des vorhandenen ADMA und MMA in Citrullin und Dimethylamin/Monomethylamin (KIMOTO et al. 1995; OGAWA et al. 1989; ACHAN et al. 2003). Hauptorte des Abbaus von ADMA und MMA durch die DDAH sind die Leber und die Niere. Die Modulation der DDAH-Aktivität ist ein zentraler Mechanismus, über den zum Beispiel viele kardiovaskuläre Risikofaktoren zu einem Ansteigen von ADMA und damit einer verringerten NO-Produktion führen können. Als ein Indikator für die DDAH-Aktivität wird der Quotient aus ADMA und SDMA angesehen, der mit abnehmender DDAH-Aktivität sinkt (BODE-BÖGER et al. 2006).

Es kann damit festgestellt werden, dass vor allem vier einschneidende Änderungen im Metabolismus der Methylarginine zu einer Kumulation führen:

1. Gesteigerte Methylierung durch die PRMTs
2. Gesteigerte Freisetzung durch einen erhöhten Proteinturnover – erhöhter Katabolismus
3. Eingeschränkte renale Elimination
4. Verminderung des Abbaus durch die DDAHs.

1.5.5 Methylarginine und kardiovaskuläre Erkrankungen

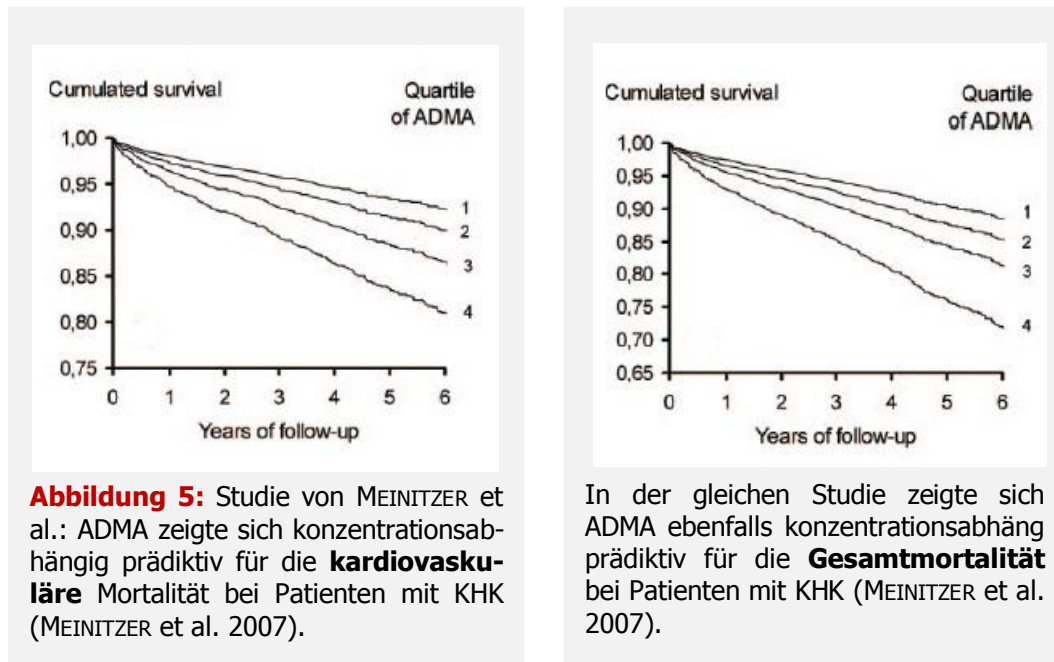
In klinischen Studien konnte sowohl bei Gesunden (ARDIGO et al. 2007) als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie (BÖGER et al. 1998) gezeigt werden, dass dem ADMA eine entscheidende Rolle in der Verschlechterung der endothelial vermittelten Vasodilatation zukommt. Die durch die Methylarginine induzierte endotheliale Dysfunktion zeigte sich durch die Gabe von L-Arginin supprimierbar (BÖGER et al. 1997). Dieser Effekt kann beobachtet werden, obwohl die intrazellulären Konzentrationen des L-Arginin mehr als 50-fach über dem K_m -Wert der NOS liegen. Dieses Phänomen ist in die Literatur als das L-Arginin-Paradox eingegangen und wird mit einer chronischen NOS-Inhibition durch ADMA und MMA von ca. 10% erklärt (BODE-BÖGER et al. 2007). Die Supplementierung von L-Arginin führt zu einer Verdrängung der NOS-Inhibitoren von der Bindungsstelle, was in eine erhöhte NO-Produktion mündet (CARDOUNEL et al. 2007). Die Studie von CARDOUNEL et al. konnte auch zeigen, dass bereits kleine extrazelluläre Konzentrationsänderungen des L-Arginin/ADMA-Quotienten ausreichen, um in kultivierten Endothelzellen einen Einfluss auf die NOS-Aktivität auszuüben (CARDOUNEL et al. 2007).

In den letzten Jahren wurde die Rolle der Methylarginine vermehrt bei kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Unter Punkt 1.5.2 wurde bereits auf die Funktion des Endothels und des NO in der

Regulation des Gefäßtonus eingegangen. Es liegt auf der Hand, dass NOS-Inhibitoren zu einem Abfall des durch das Endothel produzierten NO führen und somit einen wichtigen pathogenetischen Faktor in der Entstehung der endothelialen Dysfunktion und der Atherosklerose darstellen (COOKE 2004). Neben erhöhten Werten des ADMA spielt für die Entwicklung der endothelialen Dysfunktion eine Verminderung der NO-bildenden Aminosäure L-Arginin eine Rolle. Da die Bindung des Substrates (L-Arginin) der NOS ein kompetitiver Prozess ist, reflektieren die Quotienten aus L-Arginin und ADMA sowie aus L-Arginin und MMA Substrat-Inhibitor Verhältnisse, die als Maß für die NO-Bioverfügbarkeit in der Zelle gelten (BODE-BÖGER et al. 2007).

Bei nahezu allen kardiovaskulären Risikofaktoren, die bekannterweise mit einer endothelialen Dysfunktion verbunden sind, wurden in der Vergangenheit erhöhte Werte des ADMA nachgewiesen. Dies sind zum Beispiel der Diabetes mellitus Typ-II (ABBASI et al. 2001), die arterielle Hypertonie (SURDACKI et al. 1999), die Hypercholesterinämie (BÖGER et al. 1998) sowie die Hypertriglyceridämie (LUNDMAN et al. 2001) und die Niereninsuffizienz (KIELSTEIN et al. 1999). Frauen, die während der Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickeln, weisen erhöhte Werte des ADMA auf (HOLDEN et al. 1998). SAVVIDOU et al. stellten sogar fest, dass diese vor der Entwicklung der klinischen Symptome festzustellen ist (SAVVIDOU et al. 2003). ZOCCALI et al. konnten in ihrer großen Studie die Bedeutung des ADMA als pathogenetischen Faktor des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen (ZOCCALI et al. 2001). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz besteht ebenfalls eine endotheliale Dysfunktion und interessanterweise wurde hier in verschiedenen Studien eine Erhöhung von ADMA nachgewiesen (USUI et al. 1998; FENG et al. 1998).

Es ist evident, dass erhöhte ADMA-Konzentrationen mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität vergesellschaftet sind. NIJVELDT et al. zeigten, dass ADMA bei ICU-Patienten mit Dysfunktion von mehr als zwei Organen einen unabhängigen Prädiktor für die Gesamt-Mortalität darstellt (NIJVELDT et al. 2003). In weiteren Studien wurde gezeigt, dass ein erhöhtes ADMA im kardiogenen Schock prädiktiv für die 30-Tage-Mortalität ist (NICHOLLS et al. 2007). Des Weiteren beschrieben O'DWYER et al. erhöhte ADMA-Werte bei Patienten im septischen Schock mit schwerer Organ-Dysfunktion (O'DWYER et al. 2006). Zuletzt wurde eine große Studie (n = 3.320) veröffentlicht, in der ADMA mit der Gesamt-Mortalität nicht unter Diabetes mellitus leidender Patienten assoziiert war (BÖGER et al. 2009). Patienten in den obersten beiden ADMA-Quartilen zeigten jeweils die größte Hazard Ratio (HR) für Mortalität. Auch der L-Arginin/ADMA-Quotient zeigte sich in dieser Arbeit prädiktiv für die Mortalität (BÖGER et al. 2009). Verschiedene Studien lieferten Daten, dass das ADMA ebenfalls bei Patienten mit KHK unabhängig von anderen Risikofaktoren die Mortalität vorhersagt (SCHNABEL et al. 2005). In der *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study* (LURIC) zeigten MEINITZER et al., dass ADMA bei Patienten mit angiographisch manifester KHK prädiktiv für die kardiovaskuläre Mortalität ist (vgl. Abbildung 5) (MEINITZER et al. 2007).



1.5.6 Nitrit und Nitrat

Durch die chemischen Eigenschaften des NO (vgl. 1.5.1), leuchtet ein, dass der NO-Spiegel *in vivo* schwierig zu messen ist. Über die Messung der Oxidationsprodukte des NO, Nitrit (NO_2^-) und Nitrat (NO_3^-) besteht jedoch die Möglichkeit Rückschlüsse auf die Bioverfügbarkeit von NO im menschlichen Körper zu ziehen.

Durch oxygeniertes Hämoglobin (Hb) wird NO im Blut zuerst zu Nitrat oxidiert (MONCADA et al. 1991; DOYLE & HOEKSTRA 1981). Aus diesem Grund ist die Plasmakonzentration des Nitrats wesentlich höher als die des Nitrits. Die Plasmalevel von Nitrit liegen normalerweise zwischen 0,1–0,5 $\mu\text{mol/L}$, während die des Nitrates eine Höhe zwischen 20–50 $\mu\text{mol/L}$ erreichen (KLEINBONGARD et al. 2003; LAUER et al. 2001). Unterschiede in den Halbwertszeiten beider Produkte erschweren eine Interpretation – im Allgemeinen soll der Plasmaspiegel des Nitrits aber ein besserer Indikator für die eNOS-Aktivität sein; ungefähr 70% des Nitrits entstammen nach einer Studie von KLEINBONGARD et al. der Synthese durch die eNOS (KLEINBONGARD et al. 2003; RHODES et al. 1995). Weil die Plasmaspiegel von Nitrat stark von diätischen Faktoren beeinflusst werden, wurde in verschiedenen Studien lediglich Nitrit als Marker für die endotheliale NO-Produktion eingestuft (KELM et al. 1999; LAUER et al. 2001).

2 ZIELE DER STUDIE

Die eingeschränkten Möglichkeiten der Risikostratifikationen von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF für ventrikuläre Arrhythmien (vgl. 1.3) und die Optimierung der Identifizierung von Patienten, die vom primärprophylaktischen ICD profitieren, machen die Suche nach neuen, nicht auf das EKG begrenzten Markern notwendig.

In Kapitel 1.5.5 wurde dargestellt, dass erhöhte Level der Methylarginine unter anderem bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz beschrieben wurden und sowohl mit erhöhter Gesamt-, als auch kardiovaskulärer Mortalität assoziiert sind.

Ventrikuläre Arrhythmien bei eingeschränkter LV-Funktion entstehen unter anderem auf dem Boden von strukturellem und elektrischem ‚Remodeling‘. Durch die zahlreichen Funktionen, die endogen produziertes NO im kardiovaskulären System hat, könnte ein Überschuss der endogenen NOS-Inhibitoren ein Faktor sein, der zum Beispiel über die Vermittlung von endothelialer Dysfunktion und chronischer Ischämie strukturelle Veränderungen am Myokard hervorruft und damit das Auftreten von VT/VF begünstigt. Demzufolge könnten Metaboliten des Stickstoffstoffwechsels wie ADMA, MMA und SDMA neue Biomarker zur Prädiktion von VT/VF bei ICD-Patienten sein und damit evtl. auch die Vorhersage von VT/VF bei Nicht-ICD-Patienten ermöglichen.

In unserer Studie führten wir erstmalig eine Bestimmung von L-Arginin, ADMA, SDMA, MMA, Nitrit und Nitrat in einer Studienpopulation mit primärprophylaktisch implantiertem ICD/CRT-D System durch. Des Weiteren wurden NT-proBNP sowie hs-CRP bei diesen Patienten bestimmt. Anschließend wurden die Biomarker auf Zusammenhänge mit aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien untersucht und auf ihren Vorhersagewert getestet. Zusätzlich wurden die Biomarker mit bekannten arrhythmieassoziierten klinischen Parametern wie der LV-EF und der NYHA-Klasse korreliert.

Ziel dieser Studie war im Wesentlichen die Klärung der folgenden zwei Fragen:

1. Weisen Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und häufig aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien Alterationen in ihrem Stickstoffmetabolismus auf?
2. Vermag eine einmalige Bestimmung von L-Arginin, ADMA, SDMA, MMA, Nitrit, Nitrat, NT-proBNP und hs-CRP zukünftige ventrikuläre Arrhythmien bei diesen Patienten vorherzusagen?

3 MATERIAL & METHODEN

3.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden nach den aktuellen *AHA/ACC/ESC-Guidelines for prevention of sudden cardiac death* so gewählt, dass ein repräsentatives Patientenkollektiv mit Primärprävention des PHT eingeschlossen werden konnte (ZIPES et al. 2006).

Entsprechend der aktuellen Risikostratifikation bei der Primärprävention des PHT wurden Patienten mit einer ischämischen (ICM) oder einer nichtischämischen Kardiomyopathie (NICM) und einer hochgradig eingeschränkten LV-EF $\leq 35\%$ der NYHA-Klassen I-III eingeschlossen. Nicht-anhaltende VT (nsVT) durfte bei den Patienten vorliegen, war aber kein zwingendes Einschlusskriterium. Weitere elektrophysiologische oder arrhythmische Einschlusskriterien bestanden nicht. Es wurden sowohl Patienten, die bereits primärprophylaktisch einen ICD/CRT-D System erhalten hatten, als auch Patienten mit Neuimplantation eines ICD/CRT-D Systems eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte unabhängig von dem Vorliegen eines Ein- bis Dreikammergerätes.

3.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die zur Sekundärprävention des PHT einen ICD erhalten hatten, waren ausgeschlossen. Sekundärprävention des PHT wurde definiert als Implantation eines ICD nach überlebtem PHT (ZIPES et al. 2006). Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die einen ICD in der Primär- oder Sekundärprävention einer hereditären Kardiomyopathie (ARVC, HCM/HOCM) oder Ionenkanalerkrankung (Brugada-Syndrom, LQTS) erhalten hatten.

Patienten mit einer eGFR < 30 mL/min oder einer Leberinsuffizienz waren ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit schwerer behandlungsbedürftiger Anämie und Patienten, die schon in eine andere Studie eingeschlossen waren.

3.3 Studienaufbau

Nach einer ausführlichen Aufklärung und der Einholung einer schriftlichen Einwilligung vor Studienbeginn wurde Patienten von Mai 2008 bis Februar 2009 im Rahmen der Kontrolluntersuchung des ICD in der Defibrillatorambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg 20 mL venöses Vollblut entnommen. Patienten, bei denen eine Erstimplantation eines ICD/CRT-D Systems erfolgte, wurden mindestens vierundzwanzig Stunden präoperativ auf den Stationen der Klinik aufgeklärt.

Es erfolgte die initiale Bestimmung von Elektrolyten, Kreatinin, Harnstoff, hs-CRP und NT-proBNP. Zum Zeitpunkt des Einschlusses wurden des Weiteren alle wichtigen klinischen Daten wie die NYHA-Klasse, Medikation sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren dokumentiert. Aus den gesammelten und aufbereiteten EDTA-Plasmaproben wurde später die Bestimmung von L-Arginin, ADMA, SDMA, MMA, Nitrit und Nitrat vorgenommen.

Das Studiendesign ist in Abbildung 6 dargestellt. Das Studienprotokoll wurde im Mai 2008 von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Magdeburg bewilligt.

3.3.1 Studienteil 1

In diesem Studienteil wurden die gemessenen Biomarker auf Zusammenhänge mit den vor dem Tag der Blutentnahme liegenden Rhythmusstörungen und mit adäquater ICD-Intervention (ATP/Schock) untersucht. Der retrospektive Beobachtungszeitraum war nicht begrenzt (vgl. Abbildung 6).

3.3.2 Studienteil 2

Dieser Studienteil bestand sowohl aus Patienten, die aus dem retrospektiven Studienteil prospektiv weiterbeobachtet werden konnten, als auch aus Patienten, deren ICD zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits implantiert war. Die Entnahme der Blutproben sowie die Erhebung der klinischen Daten erfolgte wie im ersten Studienteil.

Die initial gemessenen Biomarker wurden in diesem Studienteil auf Zusammenhänge mit Rhythmusstörungen in einem prospektiven Follow-up untersucht, das mindestens 180 Tage dauern musste und am Tag der Blutentnahme begann (vgl. Abbildung 6).

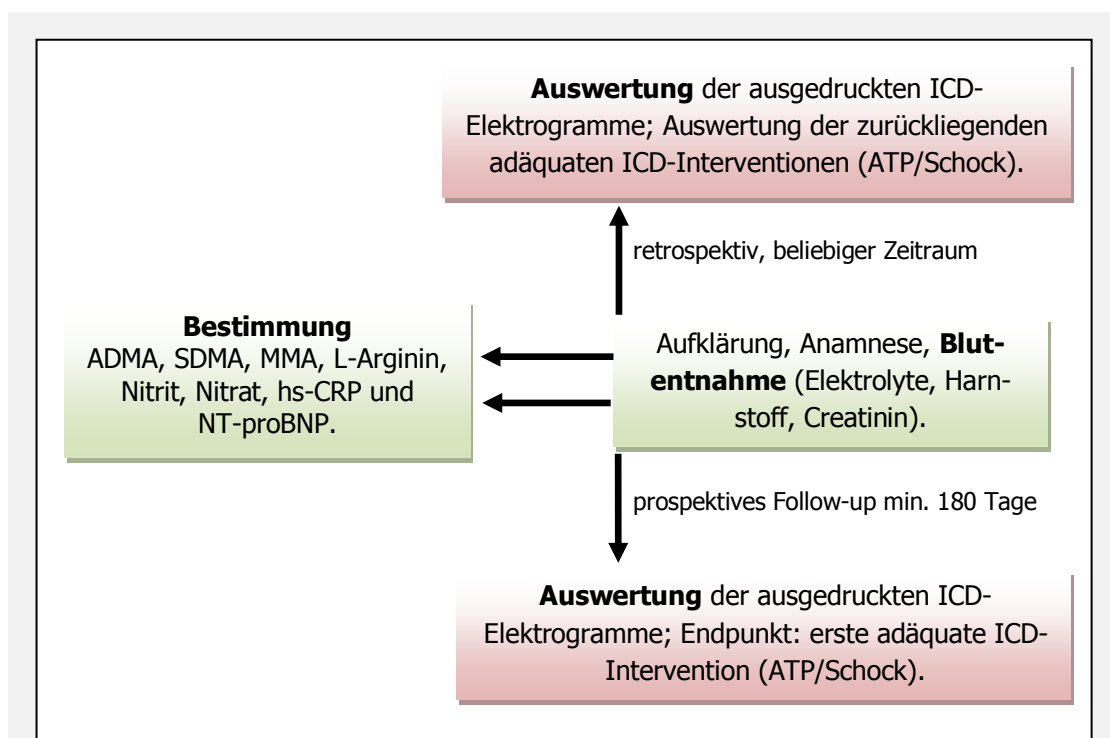


Abbildung 6: Darstellung des Studiendesigns. Die Studie war aufgeteilt in zwei Studienteile. Im ersten Teil (n = 100) wurden die aktuell gemessenen Biomarker auf Zusammenhänge mit Arrhythmien in der Vergangenheit untersucht. Im zweiten Studienteil (n = 106) erfolgte die Untersuchung der Biomarker auf Zusammenhänge mit Rhythmusstörungen und ICD-Intervention in einem prospektiven Follow-up.

3.4 Probenanalyse

3.4.1 Blutentnahme und Probenaufbereitung

Die Probeentnahme erfolgte in liegender Position aus einer Unterarmvene mit einer 18-Gauge Nadel (Becton, Dickinson, Spanien). Es erfolgte die Entnahme von 20 mL venösen Vollblutes, wobei die venöse Stauung nie länger als 30 Sekunden aufrechterhalten wurde. Die Entnahme der EDTA-Plasmaproben erfolgte mittels K3E-Vacutainer-Tubes. Die Plasmaproben wurden nach Entnahme zweimal leicht geschwenkt und anschließend für 10 Minuten bei 2800 U/min zentrifugiert. Sichtbar hämolytische Proben wurden nach der Zentrifugation aussortiert und nicht weiter bearbeitet.

Der bei der Zentrifugation entstandene Überstand wurde abpipettiert, sofort bei -20°C eingefroren und in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie bis zur Analyse im März 2009 aufbewahrt.

Zur Gewinnung der Serumproben wurden 7 mL SSTII Advance Vacutainer Tubes verwendet. Nach der Entnahme wurden die Röhrchen vorsichtig geschwenkt und zur Gerinnung für 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Daraufhin erfolgte eine 10-minütige Zentrifugation bei 2800 U/min, das Zentrifugat wurde abpipettiert und wie die Plasmaproben bei -20°C eingefroren. Alle Proben wurden in anonymisierten Gefäßen aufbewahrt.

3.4.2 Laboranalyse und Probenmessung

Die Messung der aliquotierten und bei -20°C gelagerten EDTA-Plasmaproben erfolgte im März des Jahres 2009; sämtliche Proben waren folglich von der Entnahme bis zur Zuführung zu ihrer Analyse maximal zwölf Monate gelagert.

3.4.2.1 L-Arginin, ADMA, SDMA und MMA

Die Bestimmung erfolgte mittels einer von MARTENS-LOBENHOFFER & BODE-BÖGER beschriebenen *high-performance liquid chromatography* (HPLC) und Massenspektroskopie (MS) (MARTENS-LOBENHOFFER & BODE-BÖGER 2006).

Verwendete Lösungen

Für die Durchführung der Messungen wurden eine Kalibrierlösung, eine Standardlösung, eine Pufferlösung sowie für die HPLC zwei Laufmittel (A und B) benötigt.

Hierbei war der Einsatz folgender Reagenzien notwendig:

- Arginin-hydrochlorid, Sigma (FW = 210,7; Faktor = 1,20)
- ADMA-dihydrochlorid, Sigma (FW = 275,2; Faktor = 1,36)
- SDMA-di(p-hydroxyazobenzol-p'sulfonat), Sigma (FW = 758,8; Faktor = 3,75)
- Citrullin, Sigma (FW = 175,2, Faktor = 1)
- Homoarginin-hydrochlorid, Aldrich Chem. Co.
- NG-Methylarginin (MMA)-acetat, Sigma (FW = 248,3; Faktor = 1,32)

- $^{13}\text{C}_6$ -Arginin-hydrochlorid, Cambridge Isotope Laboratories, Inc.
- $^2\text{D}_7$ -ADMA-hydrochlorid* H_2O , Cambridge Isotope Laboratories, Inc.
- Acetonitril, Merck-Chemicals für LC-MS
- Trifluoressigsäure
- Propionsäure
- Ammoniumformiat
- Autoklaviertes Reinstwasser

Kalibrierlösung (Bestimmung L-Arginin, ADMA und SDMA):

- 1,5 $\mu\text{mol/mL}$ Arginin
- 30 nmol/mL ADMA
- 40 nmol/mL SDMA

Kalibrierlösung (Bestimmung MMA):

- 10 nmol/mL MMA-acetat

Standardlösung:

- 0,462 mmol/L markiertes Arg-Isotop
- 3,49 $\mu\text{mol/L}$ markiertes ADMA- Isotop

Laufmittel A:

- 250 mL Reinstwasser
- 62,5 μL Trifluoressigsäure
- 2,5 mL Propionsäure vermischt

Laufmittel B:

- Acetonitril

Die Standardlösung sowie das Laufmittel (A und B) waren auch für die Bestimmung von MMA identisch. Die Pufferlösung bestand in beiden Fällen aus einer Lösung von 1 mL Methansäure und 0,5 g Ammoniumformiat in 50 mL Wasser.

Probenaufbereitung

Für die Messung wurde jede Probe bestehend aus 100 μL Plasma (bei Herstellung der Kalibrierproben 110 μL) mit 20 μL Standardlösung, 25 μL Pufferlösung und 100 μL Reinstwasser versetzt und vermengt. Anschließend erfolgte die Eiweißfällung mit 750 μL Acetonitril. Daraufhin wurden die Proben erneut gemixt und anschließend für 5 min bei 11.000 U/min zentrifugiert. Vom entstandenen Überstand wurden jeweils 100 μL in Autosamplergläschen pipettiert und der weiteren Analyse mittels HPLC zugeführt. Für die Kalibrierung erfolgte jeweils die Herstellung von acht Kalibrierproben.

Messung mittels HPLC-MS und Auswertung

Die Proben wurden auf einem *Agilent/ThermoFinnigan TSQ* HPLC-MS-MS Messplatz bestimmt. Am Massenspektrometer war eine ESI-Ionenquelle installiert und als Trennsäule diente eine *Waters HILIC*

2 x 150 mm Säule mit *Security Guard* Vorsäulenfilter und *Silica*-Einsatz. Da für SDMA und MMA keine leerwertfreie Matrix erhältlich ist, wurde für diese beiden Verbindungen durch Aufstockung kalibriert. L-Arginin und ADMA konnten, bedingt durch ihren isotope markierten Standard, direkt aus Wasser kalibriert werden. Anhand der sich ergebenden Kalibriergrade für L-Arginin, ADMA, SDMA und MMA wurden anschließend die Probenwerte ermittelt.

3.4.2.2 Nitrit und Nitrat

Die Messung von Nitrit und Nitrat erfolgte mit einer gaschromatographischen-Massenspektroskopie (GC-MS), die an die Methode von TSIKAS adaptiert war (TSIKAS 2000).

Stammlösungen und Herstellung von Arbeitslösungen

Hierbei war der Einsatz folgender Reagenzien notwendig:

- Natriumnitrat, VK Labor- und Feinchemikalien
- Natriumnitrit, Laborchemie Apolda GmbH
- Natriumnitrat-¹⁵N, 99atom% ¹⁵N, Aldrich Chem. Co.
- Natriumnitrit-¹⁵N, 99atom% ¹⁵N, Aldrich Chem. Co.
- 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzylbromid (PFB-Br), 99+%, Aldrich Chem. Co.
- Toluol, Merck-Chemicals
- Aceton, Merck-Chemicals
- Autoklaviertes Reinstwasser

Für die Bestimmung wurden folgende Stammlösungen (SL) mit einer jeweiligen Konzentration von 8000 µmol/L verwendet:

- Natriumnitrat Na¹⁵NO₃⁻
- Natriumnitrat Na¹⁴NO₃⁻
- Natriumnitrit Na¹⁵NO₂⁻
- Natriumnitrit Na¹⁴NO₂⁻

Aus den SL wurden mit Reinstwasser nach unterschiedlichen Mischungsverhältnissen zwei Arbeitslösungen (AL) hergestellt. Deren jeweilige Konzentration betrug:

AL 1: 4000 µmol/L ¹⁵Nitrat, 80 µmol/L ¹⁵Nitrit

AL 2: 400 µmol/L ¹⁵Nitrat, 8 µmol/L ¹⁵Nitrit

Probenaufbereitung

Jeder Probe, bestehend aus 200 µl EDTA-Plasma, wurden 20 µL AL sowie zur Derivatisierung 400 µl Aceton und 10 µL PFB-Br zugefügt. Anschließend erfolgte eine einstündige Inkubation bei 50°C im Thermoblock.

Nach dem Abkühlen erfolgte die Einengung des Aceton in der Vakuumzentrifuge (15 min, 30°C). Anschließend ruhten die Proben fünf Minuten. Daraufhin wurden 500 µL Toluol hinzugefügt. Es er-

folgte eine letztmalige Zentrifugation (fünf Minuten bei 10.800 U/min) mit anschließender Überführung der Toluolphase in Autosamplergläschen sowie Zuführung zur weiteren Analyse mittels GC-MS.

Probenmessung und Auswertung

Die GC-MS Bestimmung erfolgte auf einer HP-17 15m × 0.25 mm Säule mit 25 µm Schichtdicke. Das angeschlossene Massenspektrometer war im *Negative Chemical Ionization* (NCI)-Modus programmiert.

3.4.2.3 NT-proBNP

Die Bestimmung von NT-proBNP erfolgte mittels eines Elektrochemoluminescence Immunoassays (ECLIA). Hier wurden im ersten Studienteil die Serumproben von 88 Patienten und im zweiten Studienteil die Proben von 94 Patienten gemessen.

3.5 Follow-up

3.5.1 Erhebung der Patientencharakteristika

Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, BMI, NYHA-Klasse sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden zum Zeitpunkt der Blutentnahme anamnestisch erfasst. Andere Patientendaten, wie beispielsweise die Art der Kardiomyopathie (ICM/NICM), Aortokoronarer Bypass (ACB) und Myokardinfarkt, wurden nach Patienteneinschluss aus den vorhandenen Patientenakten der ICD-Ambulanz und des Archivs für Innere Medizin erfasst. Die LV-EF wurde jeweils den Daten der aktuellsten HKU entnommen. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde nach der MDRD-Formel (LEVEY et al. 1999) wie folgt berechnet:

$$eGFR = 186 \times (\text{Serumkreatinin [mg/dl]} \times)^{-1,154} \times (\text{Alter [Jahre]})^{-0,203}$$

Bei Frauen erfolgte die Multiplikation mittels eines Korrekturfaktors (0,742).

3.5.2 Auswertung der Elektrogramme

Die ICDs wurden alle vier bis sechs Monate abgefragt. Die gespeicherten Elektrogramme wurden ausgelesen und in der Patientenakte aufbewahrt. Anhand dieser Ausdrücke sowie der Dokumentation durch den behandelnden Oberarzt wurde die Anzahl der Rhythmusstörungen und ggf. die Therapieabgaben durch den ICD quantifiziert und schriftlich dokumentiert.

Interventionen durch den ICD beinhalteten die *antitachykarde Stimulation* (ATP) und die Schockabgabe. Beim ATP wird die Herzkammer mit einer Frequenz, die schneller als die der auftretenden VT ist, stimuliert, so dass es im Idealfall ohne Schockabgabe zur Terminierung der VT kommt. Die Schockabgabe ist dagegen eine Hochvolttherapie, bei der eine Energiemenge, die zwischen 20-40 Joule liegt, über die Defibrillationselektrode an das Herzgewebe abgegeben wird.

ICDs sind mit mehreren ‚VT‘-Zonen programmiert, die es dem Gerät erlauben, die Rhythmusstörung zu klassifizieren. Üblicherweise werden eine ‚VT‘-Zone bei 180 bpm und eine ‚VF‘-Zone bei 220 bpm programmiert. Tachykardien, die in die ‚VT‘-Zone einfallen, werden dann zuerst mit ATP therapiert. Dagegen werden Tachykardien, die in die ‚VF‘-Zone einfallen, mit sofortiger Schocktherapie durch den ICD behandelt. Die Abgabe von ATP oder Schocktherapie wurde als adäquate ICD-Intervention gewertet, wenn sie aufgrund einer VT oder eines VF abgegeben wurde. Dagegen lag eine inadäquate ICD-Intervention vor, wenn ATP oder Schockabgabe in Folge einer supraventrikulären VT, eines tachykard übergeleiteten Vorhofflimmerns oder nicht korrekten Sensings erfolgten.

Im ersten Studienteil wurden alle Rhythmusstörungen der Vergangenheit erfasst. Dagegen wurde im zweiten Studienteil als der Endpunkt die erste adäquate ICD-Intervention nach Beginn des Follow-ups definiert (vgl. Abbildung 6).

3.6 Statistische Auswertung

Sämtliche erhobenen Daten wurden zunächst anonymisiert in einer Datenbank auf der Grundlage von Microsoft-Excel[®] 2007 (Microsoft-Office[®] 2007) asserviert. Zur weiteren statistischen Analyse erfolgte anschließend eine Konvertierung in SPSS[®]-Software, Version 17.0 (SPSS Inc., an IBM company, Chicago, IL, USA) oder SAS[®]-Software, Version 9.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Einfache zweiseitige Korrelationsanalysen zwischen metrischen Variablen wurden mittels der Korrelation nach Pearson untersucht. Nichtmetrische klinische Grundmerkmale von Patienten mit adäquater und von Patienten ohne adäquate ICD-Intervention wurden mittels des Fisher-Exakt Tests verglichen.

Mit Hilfe des Welch-Tests wurden die Mittelwerte unterschiedlicher metrischer Parameter, des Stickstoffstoffwechsels und anderer gemessener Biomarker auf Unterschiede untersucht. Die Stichprobe wurde hier nach dem Auftreten des Zielereignisses (adäquates ATP oder Schocktherapie) in zwei Gruppen geteilt. Bei offensichtlich sehr schiefen Verteilungen, wie zum Beispiel bei NT-proBNP, wurde Mann-Whitney's U-Test angewandt und das Ergebnis als Median mit der interquartilen Range angegeben (25.–75. Centile).

Mittels eines Kaplan-Meier- sowie eines Log-rank-Tests wurde die Inzidenz von adäquater ICD-Intervention während des Follow-ups zwischen den Quartilen der unterschiedlichen Biomarker verglichen. Eine univariate Cox-Regressionsanalyse wurde benutzt, um die unterschiedlichen Marker auf ihren Vorhersagewert für adäquate ICD-Intervention zu untersuchen. Anschließend wurde für die Quartile der Biomarker eine nicht-adjustierte Hazard Ratio (HR) berechnet. Diese ist jeweils mit dem korrespondierenden 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. In einer multivariaten Cox-Regression wurde untersucht, ob die gefundenen Parameter unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von adäquater ICD-Intervention darstellen. Dazu flossen als Kovariaten jeweils ein unterschiedlicher Biomarker (ADMA, L-Arginin/ADMA, NT-proBNP) sowie klinische Parameter wie das Alter, die LV-EF, NYHA-Klasse und Diabetes ein. Die so erhaltene adjustierte Hazard-Ratio (HR) ist jeweils mit dem

korrespondierenden 95%-KI angegeben. Sämtliche statistischen Analysen wurden mit SPSS[®]-Software, Version 17.0 (SPSS Inc., an IBM company, Chicago, IL, USA), oder SAS[®]-Software, Version 9.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und in Kooperation mit dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Magdeburg vollzogen. Alle Analysen wurden zweiseitig und mit einem α -Fehler von 0,05 durchgeführt. Bei einem $p < 0,05$ wurde statistische Signifikanz angenommen. Das Signifikanzniveau ist immer bis zur dritten Nachkommastelle angegeben. Metrische Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Nichtmetrische Daten als n (%).

4 ERGEBNISSE

4.1 Studienteil 1

4.1.1 Baseline Patientencharakteristika

Die Charakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses der Studienpopulation sind in Tabelle 2 aufgeführt. In diesen Studienteil schlossen wir 100 Patienten ein (92 Männer, mittleres Alter: 66,52 [38,61–84,0] Jahre). Der mittlere retrospektive Beobachtungszeitraum für Arrhythmien betrug 45,23 [1,12–132,67] Monate. Der mittlere Wert in der NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug $1,9 \pm 0,5$. Der Großteil der Patienten befand sich dabei in den NYHA-Stadien II (63%) und III (24%). Die mittlere LV-EF betrug $24 \pm 6\%$, der mittlere LVEDD betrug $64,8 \pm 4,5$ mm.

Der Großteil der Patienten (83%) litt unter einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Demzufolge hatten 80% der Patienten in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten. Ebenso litten 88% an einer KHK. Dabei wiesen 61% eine mittels HKU gesicherte koronare Dreifäßerkrankung auf. Die Mehrzahl der Patienten (59%) hatte eine Revaskularisation mittels eines aortokoronaren Bypasses (ACB) erhalten, während 33% der Patienten in der Vergangenheit mit perkutaner koronarer Intervention (PCI) versorgt wurden.

Der mittlere BMI betrug $28,2 \pm 4,5$ kg/m². Fünfundvierzig Patienten litten an einem bekannten Diabetes mellitus Typ II; davon waren sechsundzwanzig mit einer Insulintherapie versorgt. Die mittlere eGFR lag bei $71,4 \pm 19,9$ mL/min.

Alle Patienten waren mit einer optimalen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz versorgt (ACE-Hemmer/AT-II Blocker 100%, Betablocker 100%). Dementsprechend waren weitere 82% der Patienten mit einem Statin und 35% mit einem Aldosteronantagonisten therapiert. Eine Antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron bekamen 18% der Patienten.

4.1.2 ICD-Auswertung

Die eingeschlossenen Patienten hatten vorwiegend Geräte der Firmen *Boston-Scientific*[®] und *St. Jude Medical*[®] implantiert. Der größte Teil der ICDs war mit zwei Zonen programmiert, einer VT-Zone bei 180 bpm und einer VF-Zone bei 220 bpm.

Von 100 Patienten hatten 30 Patienten eine VT, die mit ATP- oder ICD-Schock beendet werden musste. Davon erhielten acht Patienten einmalige Burstabgaben, während zweiundzwanzig Patienten mehrmalige Burststimulation erhielten. Zwölf Patienten hatten sowohl ATP als auch adäquate ICD-Schockabgaben. Sechs Patienten hatten primär ein VF, das initial mit adäquater Schocktherapie terminiert wurde. Insgesamt hatten sieben Patienten einmalige Schock- und elf Patienten mehrmalige Schockabgaben (MW: 3,7; 1–14 Schockabgaben). Die mittlere Energiemenge der adäquat abgegebenen Schocks betrug $28,52 \pm 4,13$ Joule. Patienten mit adäquaten Therapieabgaben hatten im Mittel signifikant mehr nsVT (Median: 68,58; 0–589) als Patienten ohne Therapieabgaben (Median: 4,72; 0–96; $p = 0,012$). Acht der 100 Patienten erhielten inadäquate Schockabgaben. Patienten mit inadä-

quaten Schockabgaben hatten im Mittel $3,1 \pm 2,9$ inadäquate Schocks. Die mittlere Energiemenge betrug $24,0 \pm 9,2$ Joule.

Tabelle 2: Patientencharakteristika ,retrospektive‘Studienpopulation (n = 100)

Männer, <i>n (%)</i>	92 (92)
Alter, <i>Jahre</i> [†]	66,52 ± 10,72
Gewicht, <i>kg</i> [†]	84,76 ± 15,70
BMI, <i>kg/m²</i> [†]	28,22 ± 4,52
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	45 (45)
Insulinpflichtig, <i>n (%)</i>	26 (26)
aHPT, <i>n (%)</i>	94 (94)
pHPT, <i>n (%)</i>	32 (32)
Aktuell Raucher, <i>n (%)</i>	13 (13)
NYHA-Klasse [†]	1,9 ± 0,5
I	13 (13)
II	63 (63)
III	24 (24)
ACB, <i>n (%)</i>	59 (59)
PCI, <i>n (%)</i>	33 (33)
ICM, <i>n (%)</i>	83 (83)
Insult, <i>n (%)</i>	16 (16)
LV-EF, % [†]	24 ± 6
LVEDD, <i>mm</i> [†]	64,8 ± 4,5
eGFR, <i>mL/min</i> [†]	71,4 ± 19,9
Betablocker, <i>n (%)</i>	100 (100)
Amiodaron, <i>n (%)</i>	18 (18)
Kaliziumantagonist, <i>n (%)</i>	4 (4)
ACE-Hemmer/AT-II Blocker, <i>n (%)</i>	100 (100)
Aldosteronantagonist, <i>n (%)</i>	35 (35)
ASS, <i>n (%)</i>	50 (50)
Vitamin-K-Antagonist, <i>n (%)</i>	55 (55)
Thiazide, <i>n (%)</i>	31 (31)
Schleifendiuretikum, <i>n (%)</i>	74 (74)
Glycosid, <i>n (%)</i>	30 (30)
Statin, <i>n (%)</i>	82 (82)

† Werte angegeben als MW ± SD, alle weiteren Werte als n, (%). BMI = Body Mass Index, aHPT = arterielle Hypertonie, pHPT = pulmonalarterielle Hypertonie, NYHA = New York Heart Association, ICM = ischämische Kardiomyopathie, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD), ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT-II = Angiotensin-II.

4.1.3 Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention

Tabelle 3 vergleicht die klinischen Charakteristika von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention des ersten Studienteils. Patienten mit adäquater ICD-Intervention wiesen einen höheren BMI ($29,9 \pm 4,9$ versus $27,3 \pm 4,0$; $p = 0,009$) sowie ein höheres Gewicht auf ($89,8 \pm 16,8$ versus $82,0 \pm 14,5$; $p = 0,024$) als Patienten ohne adäquate ICD-Intervention. Ferner waren Patienten mit adäquater ICD-Intervention häufiger Raucher (23% versus 8%; $p = 0,055$).

Tabelle 3: Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate Therapien (n = 100)

	keine ICD Intervention (n = 65)	ICD Intervention (n = 35)	p
Männer, n (%)	57 (88)	35 (100)	0,048
Alter, Jahre	65,49 ± 15,32	65,5 ± 10,0	0,982
Gewicht, kg [†]	82,0 ± 14,5	89,8 ± 16,8	0,024
BMI, kg/m ² [†]	27,3 ± 4,0	29,9 ± 4,9	0,009
Diabetes mellitus, n (%)	29 (45)	16 (47)	1,000
aHPT, n (%)	60 (92)	34 (97)	0,662
pHPT, n (%)	22 (34)	10 (29)	0,657
Hyperurikämie, n (%)	27 (42)	22 (63)	0,059
Aktuell Raucher, n (%)	5 (8)	8 (23)	0,055
pAVK, n (%)	10 (15)	4 (11)	0,765
NYHA-Klasse [†]	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,448
ICM, n (%)	55 (85)	28 (80)	0,585
ACB, n (%)	41 (63)	18 (51)	0,291
PCI, n (%)	18 (28)	15 (43)	0,180
LV-EF, %	24 ± 6	23 ± 7	0,639
eGFR (mL/min) [†]	72,18 ± 19,92	69,6 ± 20,33	0,602
Betablocker, n (%)	65 (100)	35 (100)	1,000
Amiodaron, n (%)	6 (9)	12 (34)	0,005
Kalziumantagonist, n (%)	2 (3)	2 (6)	0,610
ACE-Hemmer/AT-II Blocker, n (%)	65 (100)	35 (100)	1,000
Aldosteronantagonist, n (%)	24 (35)	11 (35)	0,663
ASS, n (%)	29 (45)	21 (60)	0,208
Vitamin-K-Antagonist, n (%)	31 (48)	14 (40)	0,530
Thiazide, n (%)	21 (32)	10 (29)	0,822
Schleifendiuretikum, n (%)	49 (75)	25 (71)	0,811
Glycoside, n (%)	18 (28)	12 (34)	0,502
Statine, n (%)	55 (85)	27 (77)	0,417

† Werte angegeben als MW ± SD oder n (%). Abkürzungen wie in Tabelle 2.

4.1.3.1 Antiarrhythmische Therapie

Die Patienten beider Gruppen erhielten zu 100% eine Therapie mit Betablockern. Kalziumantagonisten erhielten nur 3% der Patienten ohne adäquate ICD-Intervention und 6% der Patienten mit adäquater ICD-Intervention.

Von den 35 Patienten mit adäquater ICD-Intervention bekamen 34% eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron. Dies waren signifikant mehr Patienten, als in der Gruppe von Patienten, die keine adäquate Intervention durch den ICD erhielten (34% versus 9%; $p = 0,005$).

4.1.4 Biomarker

Die Werte der gemessenen Biomarker sowie der errechneten einheitslosen Quotienten von L-Arginin/ADMA, L-Arginin/MMA und ADMA/SDMA des ersten Studienteils sind in Tabelle 4 angegeben. Angaben erfolgen jeweils als Median mit der interquartilen Range (IQR) und Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD).

Tabelle 4: Biomarker im ‚retrospektiven‘ Patientenkollektiv

	Median (IQR)	MW ± SD
L-Arginin ($\mu\text{mol/L}$)	86,4 (74,6–97,9)	86,9 ± 20,2
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,51 (0,46–0,59)	0,52 ± 0,1
L-Arginin/ADMA	166,8 (142,5–195,4)	169,4 ± 44,0
SDMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,66 (0,57–0,82)	0,71 ± 0,2
ADMA/SDMA	0,79 (0,65–0,88)	0,77 ± 0,2
MMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,12 (0,10–0,14)	0,12 ± 0,03
Nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	0,57 (0,40–0,71)	0,57 ± 0,2
Nitrat ($\mu\text{mol/L}$)	57,2 (40,6–76,0)	65,6 ± 43,7
NT-proBNP (pg/mL)	1015,5 (480,5–1464,5)	1487,6 ± 1738,2
hs-CRP (mg/L)	2,6 (1,1–4,9)	4,5 ± 6,3

IQR = interquartile Range, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ADMA = asymmetrisches Dimethylarginin, MMA = monomethylarginin, SDMA = symmetrisches Dimethylarginin, NT-proBNP = n-terminal pro brain natriuretic peptide, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein.

4.1.4.1 Zusammenhang von Biomarkern und klinischen Merkmalen

ADMA zeigte eine starke positive Korrelation mit MMA ($r = 0,624$; $p < 0,001$) sowie SDMA ($r = 0,561$; $p < 0,001$). Nitrit und Nitrat korrelierten untereinander am stärksten ($r = 0,371$; $p < 0,001$). Nitrit korrelierte am stärksten mit SDMA ($r = 0,267$; $p = 0,007$) und zeigte außerdem einen schwachen positiven Zusammenhang mit MMA ($r = 0,23$; $p = 0,018$). Ebenso korrelierte Nitrat positiv mit MMA

($r = 0,237$; $p = 0,017$). Nitrat korrelierte bei Patienten der NYHA Klasse III mit ADMA ($r = 0,541$; $p = 0,006$).

Patienten mit höheren Plasmaspiegeln von ADMA ($r = 0,242$; $p = 0,015$) und SDMA ($r = 0,452$; $p = 0,001$) waren tendenziell älter. Für den L-Arginin/ADMA-Quotienten zeigte sich dieser Zusammenhang invers ($r = -0,208$; $p = 0,038$). In Tabelle 5 sind wichtige bivariate Korrelationen der Biomarker mit verschiedenen klinischen Parametern dargestellt.

Tabelle 5: Darstellung Pearson-Korrelation (r) für Biomarker und wichtige klinische Parameter

	Alter		eGFR		LV-EF		NYHA-Klasse	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ADMA	0,242	0,015	-0,361	< 0,001	-0,209	0,072	0,054	0,593
L-Arginin	-0,140	0,164	0,030	0,777	0,243	0,036	-0,367	< 0,001
L-Arginin/ADMA	-0,208	0,038	0,262	0,011	0,286	0,013	-0,332	0,001
MMA	0,090	0,374	-0,405	< 0,001	-0,032	0,788	0,050	0,624
L-Arginin/MMA	-0,298	0,003	-0,402	< 0,001	0,172	0,098	-0,239	0,017
SDMA	0,325	0,001	-0,634	< 0,001	-0,201	0,084	0,214	0,033
Nitrit	0,168	0,095	-0,296	0,004	0,083	0,478	0,120	0,233
Nitrat	-0,062	0,543	-0,004	0,966	-0,085	0,468	0,107	0,288
NT-proBNP	0,020	0,854	-0,297	0,006	-0,282	0,021	0,235	0,027
hs-CRP	0,043	0,677	-0,116	0,268	-0,158	0,136	-0,099	0,334

NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR = estimated glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association.

4.1.4.1.1 Nierenfunktion

SDMA zeigte die stärkste Korrelation mit der Nierenfunktion. Hier zeigte sich eine Korrelation mit der nach MDRD-Formel berechneten eGFR ($r = -0,634$; $p < 0,001$, vgl. Abbildung 7). ADMA ($r = -0,361$; $p < 0,001$) und MMA ($r = -0,405$; $p < 0,001$) zeigten ebenfalls eine inverse Korrelation mit der eGFR. Für L-Arginin konnte dagegen keine signifikante Korrelation mit der Nierenfunktion nachgewiesen werden, so dass der L-Arginin/ADMA-Quotient ebenfalls nur eine schwache Korrelation lieferte ($r = 0,262$; $p = 0,011$).

NT-proBNP korrelierte schwach mit der Nierenfunktion ($r = -0,297$; $p = 0,006$), zeigte aber einen stärkeren positiv linearen Zusammenhang mit SDMA ($r = 0,360$; $p = 0,001$) und einen negativen mit dem L-Arginin/ADMA-Quotienten ($r = -0,404$; $p < 0,001$). Harnstoff zeigte starke Korrelationen mit der eGFR ($r = -0,630$; $p < 0,001$), ADMA ($r = 0,447$; $p < 0,001$), L-Arginin/ADMA ($r = -0,410$; $p < 0,01$) SDMA ($r = 0,617$; $p < 0,001$), MMA ($r = 0,407$; $p < 0,001$) und NT-proBNP ($r = 0,378$; $p < 0,001$).

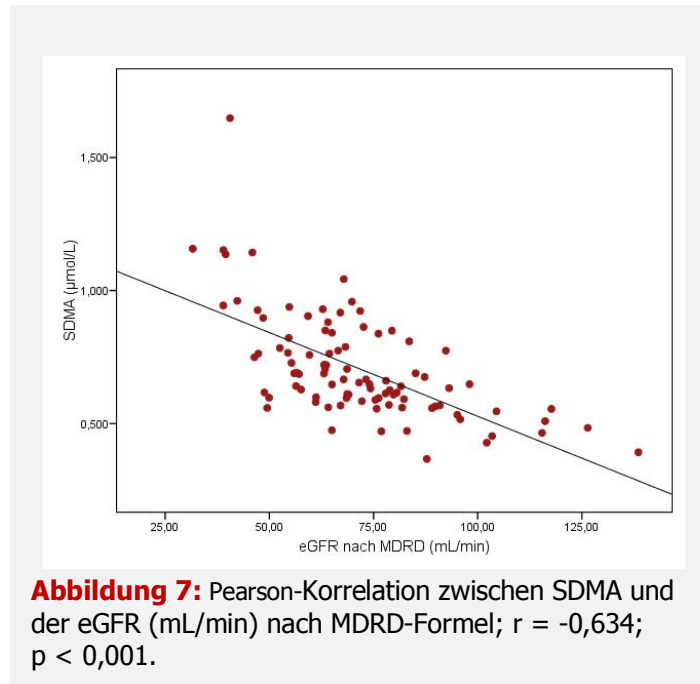


Abbildung 7: Pearson-Korrelation zwischen SDMA und der eGFR (mL/min) nach MDRD-Formel; $r = -0,634$; $p < 0,001$.

4.1.4.1.2 Diabetes mellitus Typ II

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ-II zeigten in diesem Studienteil keinen signifikanten Unterschied in der Höhe ihres mittleren ADMA-Spiegels im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus ($0,525 \pm 0,086 \mu\text{mol/L}$ versus $0,522 \pm 0,093 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,846$). Auch für die anderen Biomarker war zwischen diesen beiden Patientengruppen kein Unterschied nachweisbar.

4.1.4.1.3 Medikation

L-Arginin, ADMA, MMA, SDMA zeigten sich nicht von der Medikation abhängig. Dagegen hatten Patienten, die eine Medikation mit einem Nitrat oder Molsidomin bekamen, signifikant höhere Plasmaspiegel von Nitrit ($0,712 \pm 0,260$ versus $0,527 \pm 0,171$; $p = 0,001$). Ebenso zeigten sich die Werte von Nitrat unterschiedlich; dies erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($78,50 \pm 69,27$ versus $60,51 \pm 27,39$; $p = 0,192$).

4.1.4.1.4 Hyperurikämie

Patienten mit Hyperurikämie ($n = 41$) wiesen höhere Mittelwerte von ADMA auf als Patienten ohne Hyperurikämie ($0,546 \pm 0,099$ versus $0,502 \pm 0,074$; $p = 0,014$). Ebenso zeigten sich für diese Patienten höhere Mittelwerte des SDMA ($0,781 \pm 0,219$ versus $0,645 \pm 0,160$; $p = 0,001$). Der L-Arginin/ADMA-Quotient zeigte sich bei diesen Patienten ebenfalls vermindert ($160,58 \pm 43,99$ versus $177,84 \pm 42,69$; $p = 0,049$). L-Arginin und MMA zeigten sich dagegen bei Hyperurikämie nicht unterschiedlich.

4.1.4.1.5 Ätiologie der Kardiomyopathie

Patienten mit einer ICM (n = 88) wiesen einen höheren Mittelwert des ADMA auf, als Patienten mit NICM; dieser Zusammenhang zeigte sich an der Grenze zur statistischen Signifikanz ($0,531 \pm 0,089$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,475 \pm 0,084$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,050). Signifikant unterschiedlich zwischen diesen beiden Gruppen war dagegen der Plasmaspiegel von MMA ($0,127 \pm 0,035$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,098 \pm 0,023$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,002). SDMA erreichte ebenfalls nur die Grenze zur Signifikanz ($0,726 \pm 0,200$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,607 \pm 0,192$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,065). L-Arginin (p = 0,106), der L-Arginin/ADMA-Quotient (p = 0,876) und die anderen Biomarker zeigten sich weiter von der Grenze zur Signifikanz entfernt.

4.1.4.1.6 Linksventrikuläre Dysfunktion

NT-proBNP und L-Arginin/ADMA waren am stärksten mit der LV-EF korreliert. Patienten, die eine schlechte LV-EF aufwiesen, zeigten höhere Werte des NT-proBNP (r = -0,282; p = 0,021) und niedrige Werte von L-Arginin/ADMA (r = 0,286; p = 0,013). Diese Korrelation ist vor allem auf den Zusammenhang von L-Arginin mit der LV-EF (r = 0,243; p = 0,036) zurückzuführen. Für ADMA allein konnte keine signifikante Korrelation mit der LV-EF nachgewiesen werden (p = 0,072).

L-Arginin zeigte auch von allen Biomarkern die stärkste Korrelation mit der NYHA-Klasse (r = -0,367; p < 0,001). Ebenfalls korrelierten L-Arginin/ADMA (r = -0,332; p = 0,001), L-Arginin/MMA (p = 0,017) und SDMA (p = 0,033) mit der NYHA-Klasse. NT-proBNP zeigte dagegen einen schwächeren Zusammenhang (r = 0,235; p = 0,027).

4.1.4.1.7 Pulmonale Hypertonie

Patienten mit pulmonaler Hypertonie (pHPT, n = 32) zeigten signifikant höhere Biomarker als Patienten ohne pHPT (n = 68). ADMA war hier höher ($0,555 \pm 0,089$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,509 \pm 0,086$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,018). Des Weiteren zeigten sich höhere Werte von SDMA ($0,799 \pm 0,254$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,670 \pm 0,158$; p = 0,012) und MMA ($0,135 \pm 0,038$ versus $0,118 \pm 0,0382$; p = 0,026). Schließlich zeigte sich auch NT-proBNP in der pHPT-Gruppe höher ($1999,72 \pm 1761,29$ pg/mL versus $1235,91 \pm 1684,92$; p = 0,058).

4.1.4.1.8 Arrhythmien – adäquate ICD-Intervention

Ein Vergleich der gemessenen Mittelwerte des Plasmaspiegels von ADMA zwischen Patienten mit retrospektiver adäquater Intervention (n = 35) und Patienten ohne ICD-Intervention (n = 65) während des mittleren zurückliegenden Beobachtungszeitraums von $45,2 \pm 35$ Monaten erbrachte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($0,524 \pm 0,08$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,524 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,809). Ebenso zeigte ein Vergleich des L-Arginin/ADMA-Quotienten zwischen diesen beiden Gruppen keinen Unterschied ($168,2 \pm 42,8$ versus $170,1 \pm 45,0$; p = 0,769). Die Werte von NT-proBNP zeigten sich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($1639,19 \pm 2128,56$ pg/mL versus $1401,94 \pm 1484,87$ pg/mL; p = 0,593).

Auch der alleinige Vergleich von Patienten mit ausschließlich adäquaten ICD-Schocks ohne ATP ($n = 18$) und solchen ohne adäquate Schocks ($n = 82$) konnte weder einen Unterschied in der Höhe des Mittelwertes von ADMA und des L-Arginin/ADMA-Quotienten, noch einen Unterschied für die anderen Biomarker wie MMA, SDMA, Nitrit/Nitrat sowie NT-proBNP zeigen ($p = ns$).

4.2 Studienteil 2

4.2.1 Baseline Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika dieser Studienpopulation sind in Tabelle 6 aufgeführt. In diesen Studienteil konnte eine Gesamtzahl von 123 Patienten eingeschlossen werden. Von zehn Patienten waren keine Follow-up-Daten erhältlich; diese konnten demnach nicht weiterbeobachtet werden. Vier Patienten hatten eine eGFR < 30 mL/min und drei Patienten starben zu Beginn des Follow-ups, so dass folglich 106 Patienten während des Follow-ups beobachtet wurden (97 Männer, Alter 65,5 [38–83] Jahre). Der mittlere prospektive Beobachtungszeitraum der Patienten betrug 344 ± 86 Tage.

Der mittlere Wert in der NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt des Einschlusses lag bei $1,9 \pm 0,7$. Davon waren 52% der Patienten im NYHA-Stadium II und 31% im NYHA-Stadium III. Die mittlere LV-EF lag bei $24 \pm 6\%$. Der überwiegende Teil der Patienten (84%) wies eine ICM auf. Davon hatten 54% eine mittels HKU gesicherte koronare Dreifäßerkrankung und 74% hatten schon einmal einen Myokardinfarkt erlitten. 47% der Patienten waren in der Vergangenheit mit einem ACB und 37% mit einer PCI versorgt worden. Der mittlere BMI belief sich auf $28,7 \pm 4,9$ kg/m². Unter einem Diabetes mellitus Typ II litten 48% der Patienten. Davon waren 55% mit einer Insulintherapie behandelt. Die mittlere eGFR lag bei $70,8 \pm 18,7$ mL/min.

Die Patienten waren mit einer optimalen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz versorgt (ACE-Hemmer/AT-II Blocker 100%, Betablocker 98%). Dementsprechend waren weitere 77% der Patienten mit einem Statin und 40% mit einem Aldosteronantagonisten therapiert. Eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron bekamen 17% der Patienten.

Tabelle 6: Patientencharakteristika prospektive Stichprobe (n = 106)

Männer, <i>n (%)</i>	97 (91)
Alter, <i>Jahre</i> [†]	65,5 ± 10,8
Gewicht, <i>kg</i> [†]	89,2 ± 16,6
BMI, <i>kg/m²</i> [†]	28,6 ± 4,8
Diabetes, <i>n (%)</i>	51 (48)
Insulinpflichtig, <i>n (%)</i>	28 (55)
aHPT, <i>n (%)</i>	100 (94)
pHPT, <i>n (%)</i>	42 (40)
Aktuell Raucher, <i>n (%)</i>	58 (65)
NYHA-Klasse [†]	1,9 ± 0,7
I	16 (15)
II	55 (52)
III	31 (29)
ICM, <i>n (%)</i>	89 (84)
ACB, <i>n (%)</i>	50 (47)
PCI, <i>n (%)</i>	39 (37)
LV-EF, % [†]	24 ± 6
LVEDD, <i>mm</i> [†]	65,0 ± 5
eGFR, <i>mL/min</i> [†]	70,8 ± 18,7
Amiodaron, <i>n (%)</i>	18 (17)
Betablocker, <i>n (%)</i>	104 (98)
Kalziumantagonisten, <i>n (%)</i>	9 (8)
ACE-Hemmer/AT-II Blocker, <i>n (%)</i>	106 (100)
Aldosteronantagonist, <i>n (%)</i>	42 (40)
ASS, <i>n (%)</i>	53 (50)
Vitamin-K-Antagonist, <i>n (%)</i>	47 (44)
Thiazide, <i>n (%)</i>	32 (30)
Schleifendiuretikum, <i>n (%)</i>	77 (73)
Glycoside, <i>n (%)</i>	25 (24)
Statine, <i>n (%)</i>	82 (77)

[†] Werte als MW ± SD. Alle weiteren Werte als n (%). BMI = Body mass index, aHPT = arterielle Hypertonie, pHPT = pulmonalarterielle Hypertonie, NYHA = New York Heart Association, ICM = ischämische Kardiomyopathie, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD), ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT-II = Angiotensin-II.

Tabelle 7: Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention (n = 106)

	keine ICD Intervention (n = 88)	ICD Intervention (n = 18)	p
Männer, n (%) [†]	80 (91)	17 (94)	1,000
Alter, Jahre [†]	65,7 ± 10,7	64,5 ± 11,4	0,668
Gewicht, kg [†]	85,8 ± 15,8	88,6 ± 20,6	0,596
BMI, kg/m ² [†]	28,5 ± 4,6	29,3 ± 6,0	0,608
Diabetes mellitus, n (%)	46 (52)	5 (28)	0,120
aHPT, n (%)	83 (94)	17 (94)	1,000
pHPT, n (%)	34 (39)	8 (44)	0,790
Hyperurikämie, n (%)	34 (39)	9 (50)	0,606
NYHA-Klasse [†]	1,8 ± 0,7	2,1 ± 0,7	0,587
Vorhofflimmern, n (%)	36 (45)	11 (69)	0,107
ACB, n (%)	46 (52)	4 (22)	0,019
PCI, n (%)	29 (33)	10 (55)	0,060
ICM, n (%)	76 (86)	13 (72)	0,161
LV-EF, % [†]	25 ± 6	23 ± 6	0,365
LVEDD, mm [†]	65 ± 6	65 ± 4	0,740
eGFR, mL/min [†]	70,6 ± 19,1	71,6 ± 17,3	0,833
Amiodaron, n (%)	12 (14)	6 (33)	0,077
Betablocker, n (%)	87 (98)	17 (94)	0,312
ACE-Hemmer/AT-II Blocker, n (%)	88 (100)	18 (100)	1,000
Aldosteronantagonist, n (%)	36 (41)	6 (33)	0,607
ASS, n (%)	44 (50)	9 (50)	1,000
Vitamin-K-Antagonist, n (%)	39 (44)	8 (44)	1,000
Thiazide, n (%)	25 (28)	7 (39)	0,406
Schleifendiuretikum, n (%)	63 (72)	14 (78)	0,774
Glycoside, n (%)	18 (20)	7 (39)	0,126
Statine, n (%)	71 (81)	11 (61)	0,118

[†] Werte angegeben als MW ± SD. Alle weiteren Werte als n (%). Abkürzungen wie in Tabelle 6.

4.2.2 ICD-Auswertung

Wie im ersten Studienteil hatten die Patienten vorwiegend Geräte der Firmen *Boston-Scientific*[®] und *St. Jude Medical*[®] implantiert. Der größte Teil der ICDs war mit zwei Zonen programmiert, eine VT-Zone bei 180 bpm und eine VF-Zone bei 220 bpm. Insgesamt kam es bei achtzehn Patienten durch eine VT oder ein VF zu einer adäquaten ICD-Intervention. Dreizehn Patienten hatten ein- oder mehrmalige schnelle VT, die einer adäquaten Burst- oder Schocktherapie bedurfte. Elf dieser Patienten

erhielten mehrmalige Burstabgaben bei einer maximalen Anzahl von einunddreißig Burststimulationen. ATP war bei sieben Patienten erfolgreich, während sechs Patienten ATP und ICD-Schocks zur Terminierung der VT/VF benötigten. Von den Patienten mit adäquater ICD-Intervention, wurden fünf Patienten ausschließlich mittels Schockabgabe therapiert. Patienten mit adäquaten ICD-Schocks hatten im Mittel $3,1 \pm 3,5$ Schocktherapien. Die mittlere Energiemenge der adäquaten Schocks betrug $32,4 \pm 3,7$ Joule. Bei Patienten, die eine adäquate ICD-Intervention erhielten, trat das Ereignis im Mittel nach $120,8 \pm 107,8$ (2–382) Tagen auf.

Zwei Patienten erhielten inadäquate Burststimulation und drei Patienten inadäquate Schockabgaben. Die mittlere Energiemenge der inadäquaten Schocks belief sich auf $36 \pm 7,1$ Joule. Patienten mit adäquater ICD-Intervention zeigten ein gehäuftes Auftreten von nsVT (Median: 6 [0–17] versus 0 [0–1]; $p = 0,001$).

4.2.3 Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention

Tabelle 7 vergleicht wichtige Charakteristika von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention während des Follow-ups.

4.2.3.1 Antiarrhythmische Therapie

Auch in dem prospektiven Studienteil wurden die Patienten vor allem mit Antiarrhythmika der Klassen-II und III therapiert. Die antiarrhythmische Therapie war in beiden Patientengruppen nahezu gleich. Patienten mit adäquater ICD-Intervention bekamen jedoch häufiger – wenn auch statistisch nicht signifikant – als Patienten ohne ICD-Intervention eine medikamentöse Therapie mit dem Klasse-III Antiarrhythmikum Amiodaron ($p = 0,077$).

Die weitere Therapie zwischen den beiden Gruppen war nicht unterschiedlich; sowohl Patienten mit adäquater ICD-Intervention als auch Patienten ohne solche erhielten zu 100% eine Therapie mit ACE-Hemmern/AT2-Blockern und zu nahezu 100% eine Therapie mit Betablockern.

4.2.3.2 Revaskularisation

Es waren weniger Patienten, die adäquate ICD-Intervention während des Follow-ups erhielten, mit einem Aortokoronaren Bypass (ACB) versorgt ($p = 0,019$). Dementsprechend waren in dieser Gruppe tendenziell mehr Patienten mit einer PCI versorgt worden ($p = 0,060$).

4.2.4 Biomarker

Die Werte der gemessenen Biomarker sowie der errechneten einheitslosen Quotienten von L-Arginin/ADMA, L-Arginin/MMA und ADMA/SDMA des zweiten Studienteils sind in Tabelle 8 angegeben. Angaben erfolgen jeweils als Median mit der interquartilen Range (IQR) und Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD).

Tabelle 8: Biomarker im prospektiven Patientenkollektiv

	Median (IQR)	MW ± SD
L-Arginin ($\mu\text{mol/L}$)	87,1 (72,4–100,7)	87,6 ± 21,8
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,51 (0,46–0,57)	0,52 ± 0,1
L-Arginin/ADMA	170,2 (141,2–194,1)	170,1 ± 41,4
SDMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,57 (0,65–0,81)	0,69 ± 0,2
ADMA/SDMA	0,78 (0,67–0,89)	0,78 ± 0,2
MMA ($\mu\text{mol/L}$)	0,12 (0,10–0,14)	0,12 ± 0,03
Nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	0,59 (0,43–0,71)	0,59 ± 0,2
Nitrat ($\mu\text{mol/L}$)	54,2 (36,5–71,2)	59,9 ± 38,1
NT-proBNP (pg/mL)	1013,5 (491,8–1926,5)	1769,3 ± 2497,5
hs-CRP (mg/L)	2,4 (1,1–5,2)	5,1 ± 8,8

ADMA = asymmetrisches Dimethylarginin, MMA = Mono-Methyl-L-arginin, SDMA = symmetrisches Dimethylarginin, NT-proBNP = n-terminale pro brain natriuretic peptide, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein.

4.2.4.1 Zusammenhang von Biomarkern und klinischen Merkmalen

In Tabelle 9 sind die bivariaten Korrelationen sämtlicher gemessener Biomarker mit wichtigen klinischen Parametern dargestellt. ADMA zeigte deutliche Korrelationen mit MMA ($r = 0,636$; $p < 0,001$), SDMA ($r = 0,562$; $p < 0,001$) und schwächere Korrelationen mit L-Arginin ($r = 0,355$; $p < 0,001$) und dem L-Arginin/ADMA-Quotienten ($r = -0,297$; $p < 0,001$). Patienten mit höheren Werten von ADMA ($r = 0,222$; $p = 0,022$) und SDMA ($r = 0,380$; $p < 0,001$) und einem niedrigen L-Arginin/ADMA-Quotienten ($r = -0,228$; $p = 0,019$) waren tendenziell älter. Nitrit und Nitrat korrelierten untereinander am stärksten ($r = 0,391$; $p < 0,001$). Nitrit zeigte keine Zusammenhang mit ADMA, korrelierte aber schwach und positiv mit SDMA ($r = 0,248$; $p = 0,010$) und MMA ($r = 0,313$; $p = 0,001$). Nitrat zeigte eine sehr schwache Korrelation mit SDMA ($r = 0,204$; $p = 0,036$). ADMA korrelierte mit Nitrat bei Patienten der NYHA-Klasse III ($r = 0,428$; $p = 0,016$).

4.2.4.1.1 Nierenfunktion

SDMA korrelierte invers mit der eGFR ($r = -0,600$; $p < 0,001$). Dagegen zeigten ADMA ($r = -0,311$; $p = 0,001$) und MMA ($r = -0,357$; $p < 0,001$) schwächere Korrelationen mit der eGFR. Für L-Arginin war kein Zusammenhang mit der eGFR nachzuweisen ($p = 0,821$). Der L-Arginin/ADMA-Quotient korrelierte schwach mit der eGFR ($r = 0,230$; $p = 0,018$). Dagegen zeigte NT-proBNP einen stärkeren negativ linearen Zusammenhang mit der eGFR ($r = -0,360$; $p < 0,001$).

Tabelle 9: Darstellung Pearson-Korrelation (*r*) für Biomarker und wichtige klinische Parameter

	Alter		eGFR		LV-EF		NYHA-Klasse	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ADMA	0,222	0,022	-0,311	0,001	-0,229	0,024	-0,001	0,992
Arg	-0,063	0,524	0,022	0,821	0,054	0,599	-0,320	0,001
Arg/ADMA	-0,228	0,019	0,230	0,018	0,212	0,036	-0,289	0,003
MMA	0,179	0,067	-0,357	< 0,001	-0,132	0,194	-0,022	0,821
Arg/MMA	-0,209	0,031	-0,357	< 0,001	0,142	0,163	-0,223	0,022
SDMA	0,380	< 0,001	-0,600	< 0,001	-0,097	0,340	0,108	0,275
Nitrit	0,169	0,084	-0,276	0,004	0,234	0,020	0,134	0,173
Nitrat	-0,066	0,504	0,033	0,748	-0,081	0,411	0,012	0,903
NT-proBNP†	0,109	0,297	-0,360	< 0,001	-0,338	0,001	0,336	0,001
hs-CRP	0,069	0,487	-0,080	0,420	-0,068	0,508	-0,235	0,017

† Korrelationskoeffizient nach Spearman. ADMA = asymmetrisches Dimethylarginin, MMA = monomethyl Arginin, SDMA = symmetrisches Dimethylarginin, NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association.

4.2.4.1.2 Diabetes mellitus Typ II

Patienten mit einem Diabetes mellitus II zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Höhe ihres mittleren ADMA-Spiegels im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus II ($0,525 \pm 0,093 \mu\text{mol/L}$ versus $0,518 \pm 0,087 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,702$). Andere Biomarker zeigten sich im prospektiven Studienteil ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

4.2.4.1.3 Medikamente

Die Plasmaspiegel von L-Arginin, ADMA, MMA und SDMA zeigten sich nicht abhängig von der Medikation. Dagegen zeigten Patienten, die eine Medikation mit einem Nitrat oder Molsidomin hatten, höhere Plasmawerte von Nitrit ($0,686 \pm 0,261$ versus $0,562 \pm 0,191$; $p = 0,027$). Der Nitrat-Wert zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich ($68,48 \pm 62,35$ versus $56,86 \pm 24,90$; $p = 0,344$).

4.2.4.1.4 Hyperurikämie

Patienten mit Hyperurikämie ($n = 43$) wiesen deutlich höhere Werte von SDMA auf als Patienten ohne eine Hyperurikämie ($0,764 \pm 0,213 \mu\text{mol/L}$ versus $0,653 \pm 0,161 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,006$). ADMA zeigte sich bei Patienten mit Hyperurikämie ebenfalls erhöht, jedoch war dieser Zusammenhang nicht signifikant ($0,541 \pm 0,100 \mu\text{mol/L}$ versus $0,513 \pm 0,080 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,134$). L-Arginin und MMA zeigten sich nicht verändert zwischen diesen beiden Gruppen.

4.2.4.1.5 Ätiologie der Kardiomyopathie

Patienten mit einer ICM (n = 88) hatten im Mittel signifikant höhere ADMA-Werte als Patienten mit einer NICM ($0,528 \pm 0,091 \mu\text{mol/L}$ versus $0,484 \pm 0,066 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,025$). Dagegen deuteten sich bei den Plasmaspiegeln des L-Arginin höhere Werte bei Patienten mit ICM an, ohne die Signifikanz zu erreichen ($89,21 \pm 22,60 \mu\text{mol/L}$ versus $80,15 \pm 15,79 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,054$). Auch ein Vergleich der Werte von MMA erreichte nur die Grenze zur Signifikanz ($0,127 \pm 0,033 \mu\text{mol/L}$ versus $0,113 \pm 0,028 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,087$). SDMA stellte sich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen dar ($0,710 \pm 0,184 \mu\text{mol/L}$ versus $0,635 \pm 0,216 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,199$). Der L-Arginin/ADMA-Quotient zeigte sich in einem noch erheblicheren Maße von der Grenze zur Signifikanz entfernt ($p = 0,637$).

Bei Vergleich von Patienten mit ACB versus ohne ACB und Patienten mit PCI versus ohne PCI zeigten sich L-Arginin, ADMA und L-Arginin/ADMA nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.4.1.6 Linksventrikuläre Dysfunktion

Eine niedrige LV-EF ging mit höheren Werten des NT-proBNP ($r = -0,338$; $p = 0,001$) einher. ADMA zeigte den gleichen Zusammenhang, jedoch mit einer deutlich schwächeren Korrelation ($r = -0,229$; $p = 0,024$). Ähnlich schwach, jedoch positiv, korrelierten der L-Arginin/ADMA-Quotient ($r = 0,212$; $p = 0,036$) sowie das Nitrit mit der LV-EF ($r = 0,234$; $p = 0,020$).

NT-proBNP zeigte die stärkste Korrelation mit der NYHA-Klasse ($r = 0,327$; $p = 0,001$). Daneben waren auch L-Arginin ($r = -0,320$; $p = 0,001$) und L-Arginin/ADMA ($r = -0,289$; $p = 0,003$) invers mit der NYHA-Klasse assoziiert.

4.2.4.1.7 Pulmonale Hypertonie

Patienten mit pulmonaler Hypertonie (n = 47) zeigten auch in diesem Studienteil höhere Mittelwerte der Methylarginine sowie von NT-proBNP. ADMA zeigte sich im Mittel höher ($0,549 \pm 0,091 \mu\text{mol/L}$ versus $0,512 \pm 0,085 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,035$). SDMA ($0,783 \pm 0,253 \mu\text{mol/L}$ versus $0,678 \pm 0,162 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,015$) und auch MMA ($0,136 \pm 0,035 \mu\text{mol/L}$ versus $0,120 \pm 0,033 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,015$) waren bei Patienten mit pHPT signifikant erhöht. NT-proBNP ($2345,66 \pm 1353,67 \text{ pg/mL}$ versus $1353,67 \pm 1800,40 \text{ pg/mL}$; $p = 0,039$) stellte sich ebenfalls erhöht dar.

4.2.4.1.8 Adäquate ICD-Intervention

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der sich darstellenden Unterschiede aller gemessenen Biomarker zwischen den beiden Patientengruppen.

Tabelle 10: Vergleich Biomarker zwischen Patienten mit und ohne ICD-Intervention

	keine ICD-Intervention (n = 88)	ICD-Intervention (n = 18)	p
ADMA (µmol/L)	0.513 ± 0.088	0.563 ± 0.083	0.027
SDMA (µmol/L)	0.692 ± 0.192	0.731 ± 0.181	0.420
MMA (µmol/L)	0.124 ± 0.034	0.126 ± 0.022	0.792
L-Arginin (µmol/L)	89.19 ± 22.86	79.84 ± 13.32	0.023
L-Arginin/ADMA	175.28 ± 41.29	144.71 ± 32.50	0.002
L-Arginin/MMA	753.43 ± 225.26	648.02 ± 135.74	0.012
Nitrit (µmol/L)	0.599 ± 0.223	0.573 ± 0.195	0.617
Nitrat (µmol/L)	59.41 ± 39.99	62.48 ± 27.50	0.694
NT-proBNP (pg/mL)†	803,0 (457,50–1576,50)	1368 (1088–3190,0)	0.004
hs-CRP (mg/L)	5.24 ± 9.41	4.68 ± 5.10	0.723

†Mann-Whithney-Test und angegeben als Median mit IQR. ADMA = Asymmetrisches Dimethylarginin, MMA = monomethyl Arginin, SDMA = symmetrisches Dimethylarginin, NT-proBNP = N-terminale pro brain natriuretic peptide, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein.

4.2.4.1.8.1 Stickstoffmetabolismus

Patienten mit adäquater ICD-Intervention (n = 18) wiesen im Mittel einen höheren ADMA-Plasmaspiegel auf als Patienten ohne adäquate ICD-Intervention (0,563 ± 0,083 µmol/L versus 0,513 ± 0,088 µmol/L; p = 0,027, Abbildung 8).

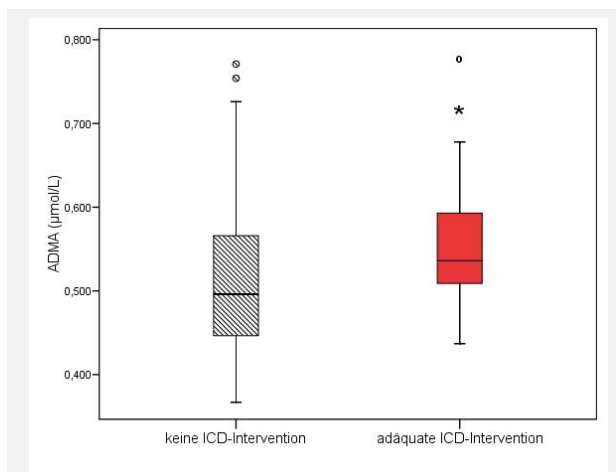


Abbildung 8: Boxplot ADMA Level (µmol/L). Patienten mit adäquater ICD-Intervention (n = 18) zeigten höhere Werte als Patienten ohne ICD-Intervention (n = 88); *p = 0.027. Die Boxen schließen die 25.–75. Centile ein. Der Median wird durch die horizontale Linie in einer Box dargestellt.

Des Weiteren zeigte sich, dass adäquate ICD-Intervention ebenfalls mit niedrigeren Mittelwerten von L-Arginin ($79,84 \pm 13,3 \mu\text{mol/L}$ versus $89,20 \pm 22,9 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,023$) und dem L-Arginin/ADMA-Quotienten einhergingen ($144,71 \pm 32,50$ versus $175,28 \pm 41,29$; $p = 0,002$).

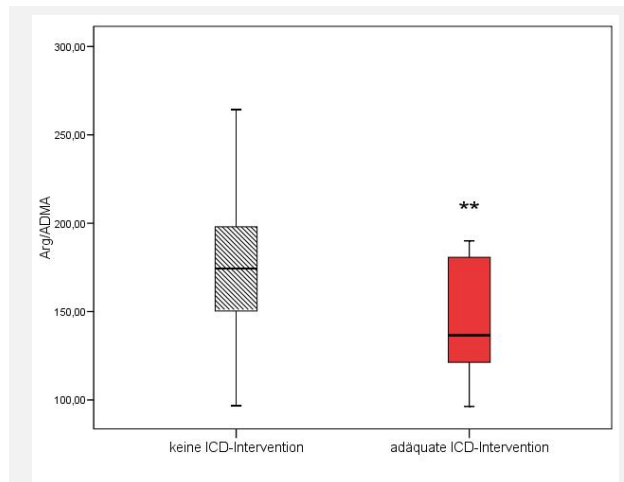


Abbildung 9: Boxplot Arg/ADMA-Quotient. Patienten mit adäquater ICD-Intervention ($n = 18$) zeigen niedrigere Werte als Patienten ohne ICD-Intervention ($n = 88$); $**p = 0.002$. Die Boxen schließen die 25.–75. Centile ein. Der Median wird durch die horizontale Linie in einer Box dargestellt.

Ebenso zeigte sich bei Patienten mit adäquater Intervention ein verminderter L-Arginin/MMA-Quotient ($648,02 \pm 135,74$ versus $753,43 \pm 225,26$; $p = 0,012$, Abbildung 10).

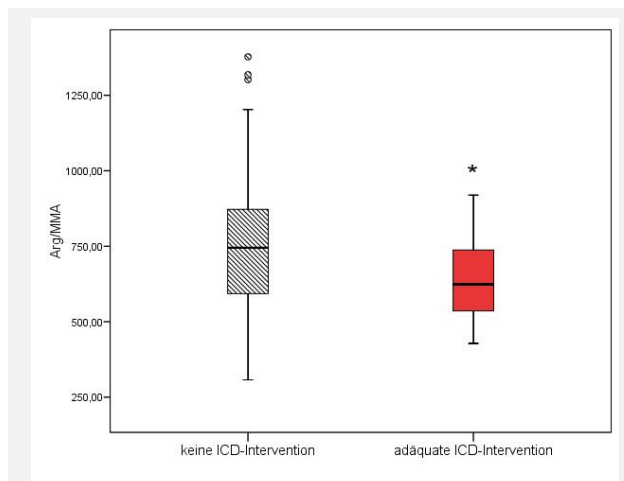


Abbildung 10: Boxplot Arg/MMA-Quotient. Patienten mit adäquater ICD-Intervention ($n = 18$) zeigen niedrigere Werte als Patienten ohne ICD-Intervention ($n = 88$); $*p = 0,012$. Die Boxen schließen die 25.–75. Centile ein. Der Median wird durch die horizontale Linie in einer Box dargestellt.

Dagegen konnten für MMA, SDMA, Nitrit, Nitrat sowie für ADMA/SDMA keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten nachgewiesen werden.

4.2.4.1.8.2 NT-proBNP

Die Serumspiegel des NT-proBNP zeigten bei Anwendung des Mann-Whitney U-Tests signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne ICD-Intervention (1368 pg/mL; IQR: 1088–3190 pg/mL versus 803 pg/mL IQR: 457,50–1576,50 pg/mL; $p = 0,004$, Abbildung 11).

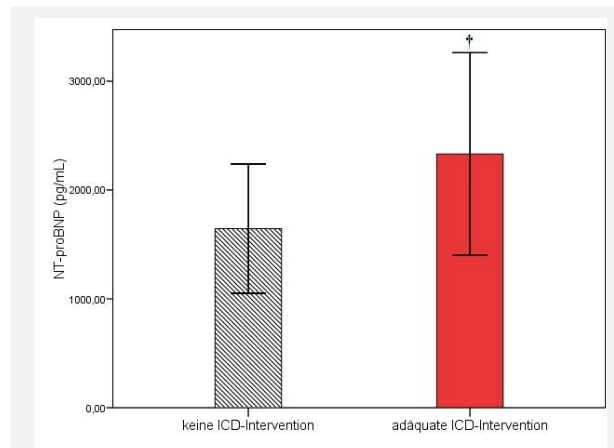


Abbildung 11: Darstellung des mittleren NT-proBNP Levels (pg/mL) bei Patienten mit ($n = 18$) und ohne ($n = 88$) adäquate ICD-Intervention. Die Fehlerbalken zeigen das 95% - Konfidenzintervall; † $p = 0,004$.

4.2.4.1.8.3 hs-CRP

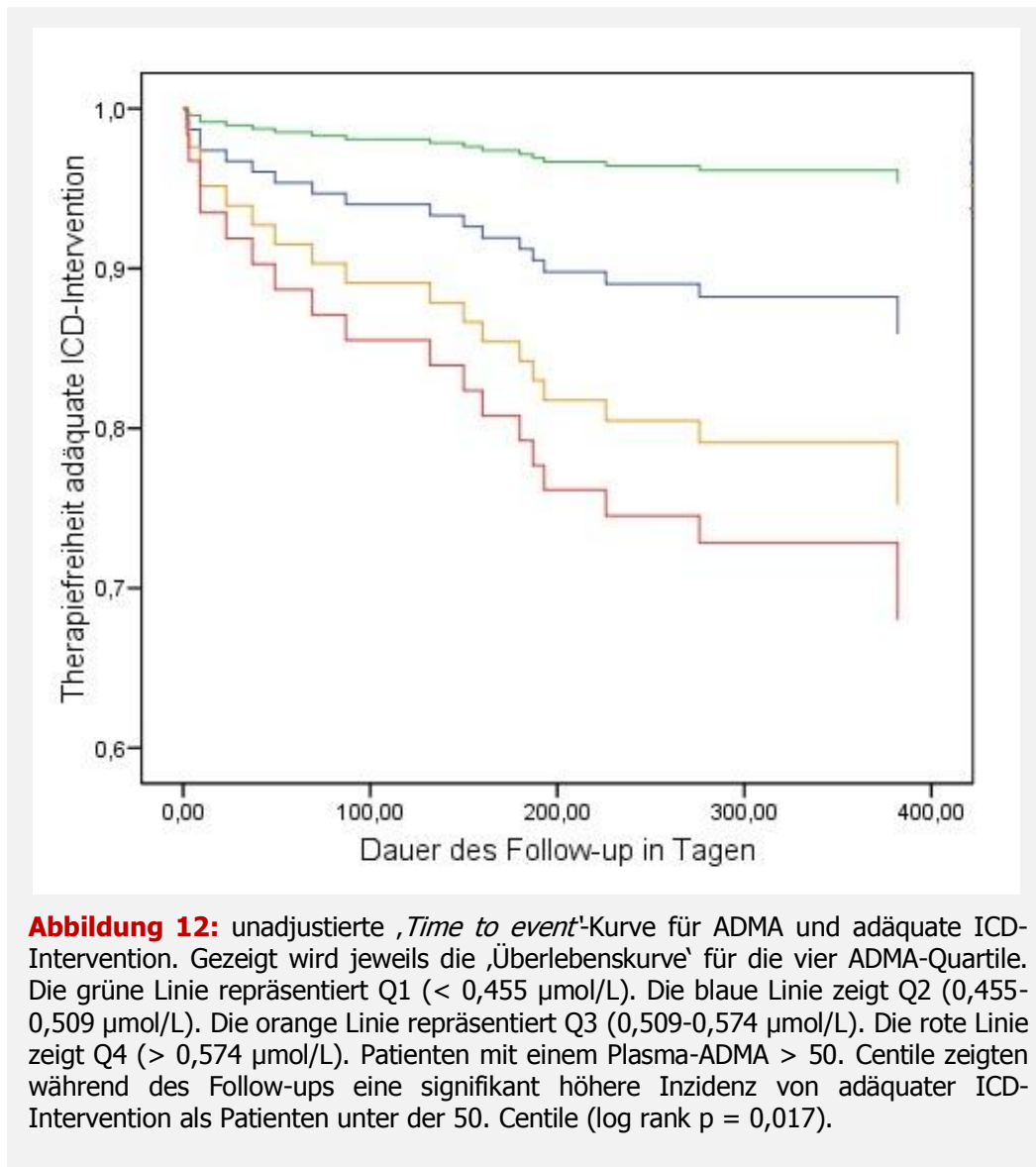
Die Serum-Spiegel des hs-CRP zeigten keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention ($4,7 \pm 5,1$ mg/L versus $5,2 \pm 9,4$ mg/L; $p = 0,723$).

4.2.5 Risiko für adäquate ICD-Intervention – univariate Cox-Regression

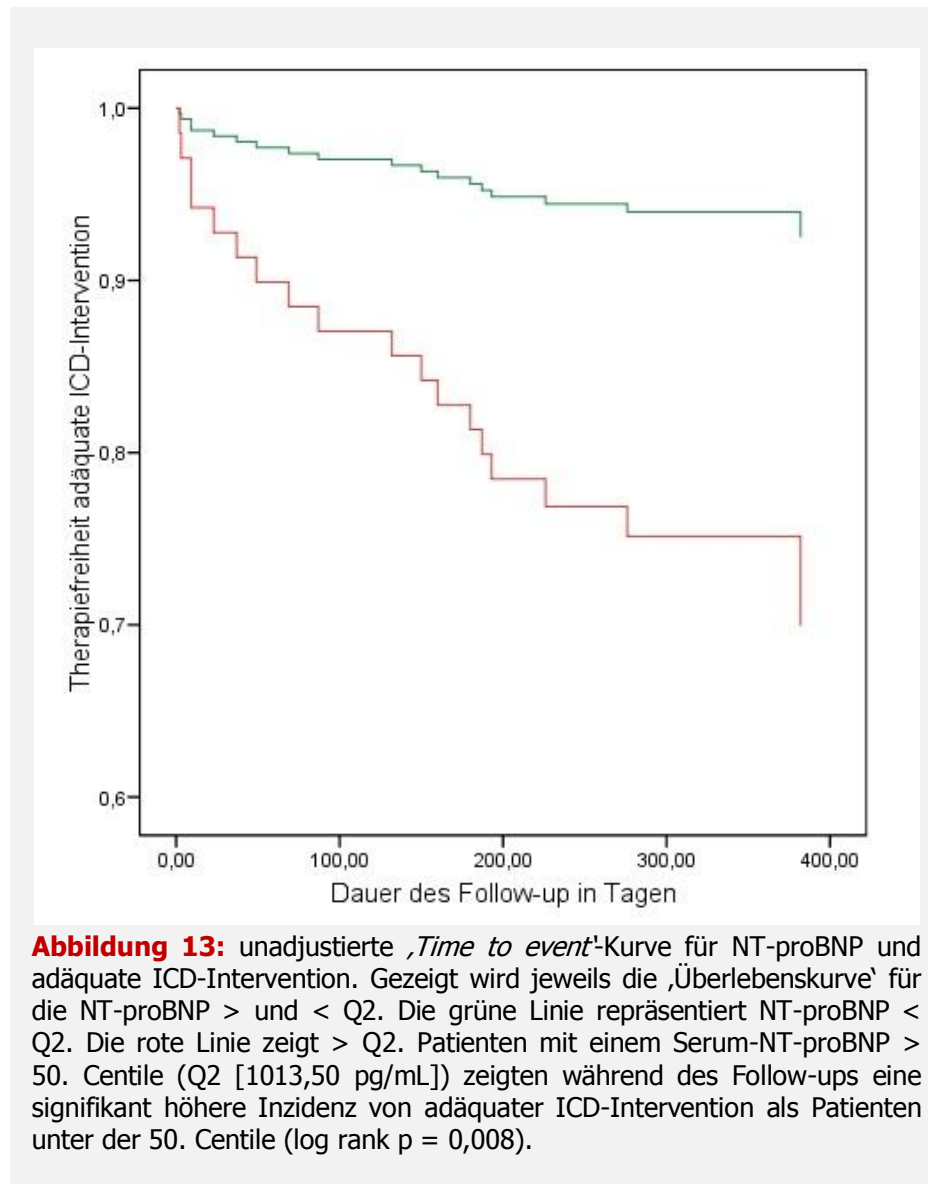
Eine univariate Cox Regression bestätigte sowohl ADMA ($p = 0,028$) als auch das L-Arginin/ADMA ($p = 0,003$) als Prädiktoren für eine adäquate ICD-Intervention in der Studienpopulation. Des Weiteren zeigte sich nsVT als stark mit adäquater ICD-Intervention assoziiert ($p < 0,001$). Weitere schwächere und statistisch nicht signifikante Zusammenhänge zeigten sich für eine Medikation mit dem Klasse-III Antiarrhythmikum Amiodaron ($p = 0,052$) sowie Diabetes mellitus ($p = 0,074$). Die NYHA-Klasse ($p = 0,193$), NT-proBNP ($p = 0,251$) und die LV-EF ($p = 0,383$) zeigten sich in der univariaten Cox-Regression jeweils nicht mit ICD-Intervention assoziiert.

Patienten mit einem ADMA-Wert über der 50. Centile ($0,509 \mu\text{mol/L}$) hatten eine höhere Inzidenz von adäquater ICD-Intervention während des Follow-ups als Patienten ohne ICD-Intervention (log

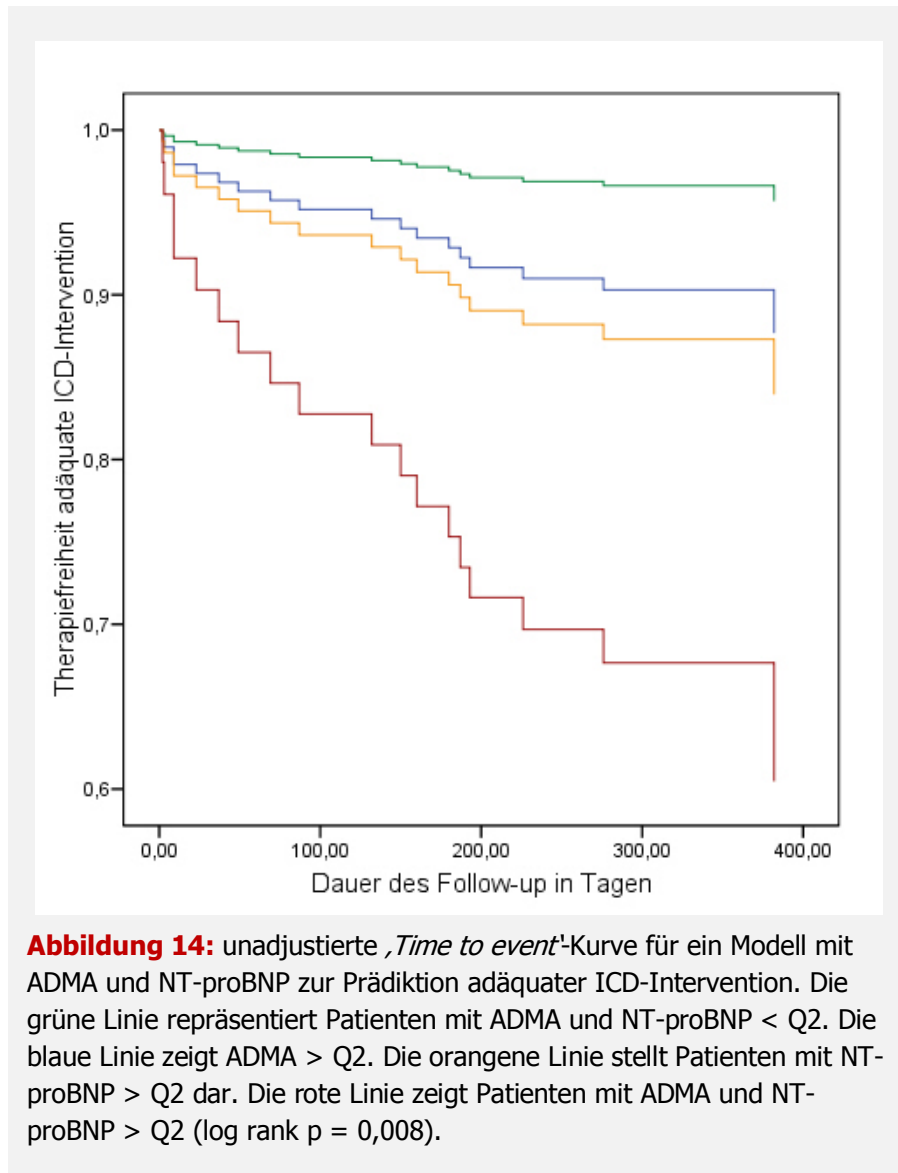
rank $p = 0,017$). Ein ADMA-Plasmaspiegel über der 50. Centile erbrachte gleichzeitig eine unadjustierte HR von 3,56 (KI: 1,17–10,86; $p = 0,025$) für adäquate ICD-Intervention. Ebenso erbrachte ein L-Arginin/ADMA-Ratio unter der 25. Centile eine unadjustierte HR von 4,85 (KI: 1,91–12,34; $p = 0,001$) für adäquate ICD Intervention. Abbildung 12 stellt die ‚Time-to-event‘ Kurve für die vier ADMA-Quartile dar.



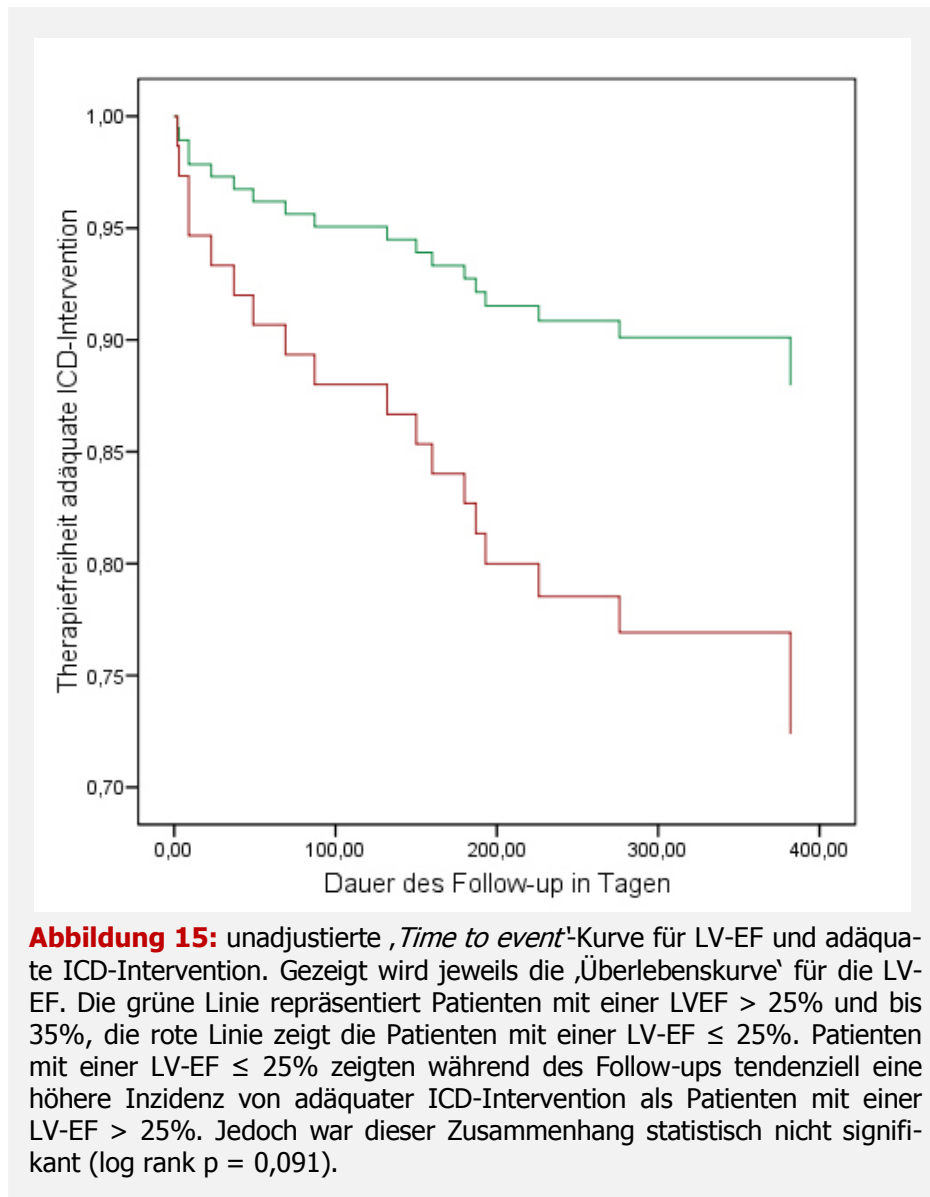
NT-proBNP zeigte sich in der univariaten Cox-Regression nicht als signifikanter Prädiktor von ICD-Intervention. Eine NT-proBNP Konzentration über der 50. Centile (1013,50 pg/mL) zeigte sich dagegen mit einer unadjustierten HR von 4,587 (KI: 1,328–15,873; $p = 0,016$) assoziiert. Patienten über der 50. Centile hatten eine höhere Inzidenz von adäquater ICD-Intervention (log rank $p = 0,008$, Abbildung 13).



Die unadjustierte Kombination von ADMA und NT-proBNP zeigte, dass Patienten mit ADMA und NT-proBNP unter der 50. Centile eine sehr niedrige Inzidenz von adäquater ICD-Intervention hatten. Des Weiteren zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz bei einer Kombination dieser beiden Variablen (vgl. Abbildung 14).



Patienten mit einer LV-EF $\leq 25\%$ hatten tendenziell eine höhere Inzidenz adäquater ICD-Intervention als Patienten mit einer LV-EF $> 25\%$ bis 35% (log rank $p = 0,091$, Abbildung 15).



Die NYHA-Klasse zeigte sich in der univariaten Cox-Regression nicht mit adäquater ICD-Intervention assoziiert (vgl. oben). Dies änderte sich nur tendenziell, wenn die Patienten der Klassen NYHA I/II mit Patienten der Klasse III verglichen wurden; es zeigte sich eine Tendenz in Richtung einer höheren Inzidenz von adäquater ICD-Intervention bei Patienten der NYHA-Klasse III (log rank $p = 0,186$, Abbildung 16).

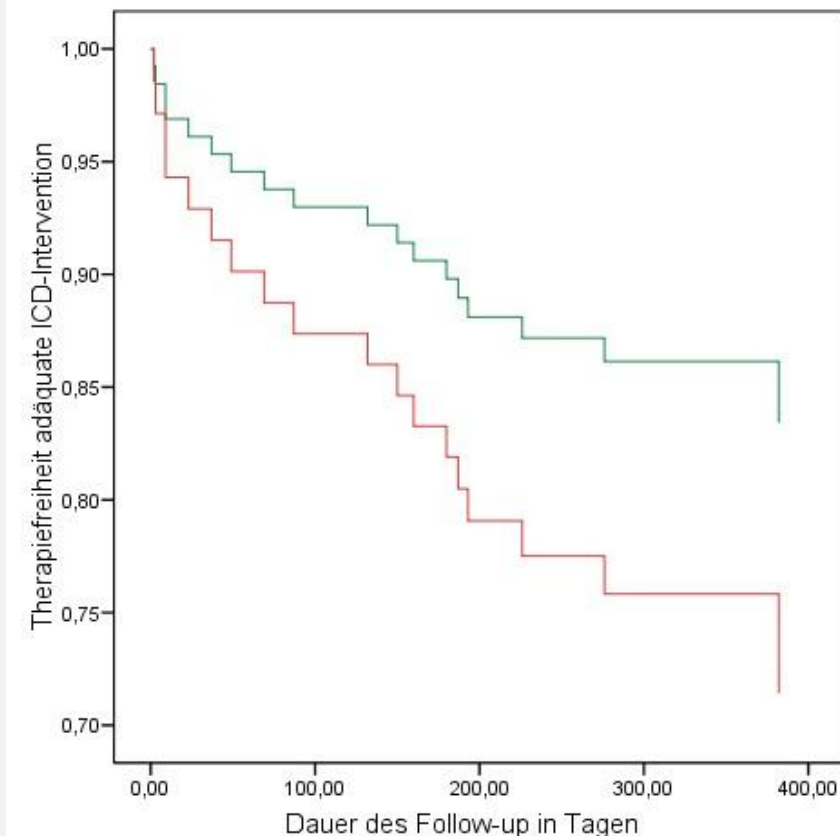


Abbildung 16: unadjustierte –,Time to event'-Kurve für die NYHA-Klasse und adäquate ICD-Intervention. Gezeigt wird jeweils die ‚Überlebenskurve‘ für die NYHA-Klassen I, II und III. Die grüne Linie repräsentiert die NYHA-Klassen I und II. Die rote Linie zeigt die Patienten der Klasse NYHA III. Patienten der NYHA-Klasse III zeigten während des Follow-ups tendenziell eine höhere Inzidenz von adäquater ICD-Intervention als Patienten der Klassen I und II, jedoch war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant (log rank $p = 0,186$).

4.2.6 Risiko für adäquate ICD-Intervention – multivariate Cox-Regression

In einer multivariaten Analyse blieben diese Zusammenhänge jeweils bestehen. Sowohl ADMA als auch L-Arginin/ADMA zeigten sich in einem Modell, in das jeweils das Alter, BMI, NYHA-Klasse, Diabetes mellitus Typ II, eGFR, KHK und die LV-EF eingeschlossen wurden, als unabhängige Prädiktoren von adäquater ICD-Intervention (Tabelle 11). Das hs-CRP sowie Nitrit und Nitrat zeigten sich weiterhin als nicht prädiktiv.

In der multivariaten Analyse zeigte sich eine NT-proBNP-Konzentration über der 50. Centile weiterhin mit adäquaten ICD-Interventionen assoziiert. Dies erbrachte die höchste HR von 6,25 (1,460–27,027; $p = 0,014$). Die HR von NT-proBNP zeigte den größten Zuwachs im multivariaten Modell.

Tabelle 11: multivariate Cox-Regression zur Vorhersage adäquater ICD-Intervention

	HR (95%-CI)	<i>p</i>
L-Arginin/ADMA < 25. Centile	3,472 (1,295–9,346)	0,013
Alter	1,012 (0,960–1,066)	0,653
BMI	1,026 (0,921–1,143)	0,627
NYHA-Klasse	1,557 (0,565–4,292)	0,270
Diabetes mellitus II	2,461 (0,806–7,517)	0,114
eGFR	1,003 (0,973–1,033)	0,861
KHK	1,285 (0,881–1,876)	0,192
LV-EF ($\leq 25\%$)	2,421 (0,671–8,696)	0,177
ADMA > 50. Centile	4,669 (1,177–18,517)	0,023
Alter	1,042 (0,979–1,107)	0,191
BMI	1,028 (0,932–1,1347)	0,579
NYHA-Klasse	1,355 (0,494–3,717)	0,555
Diabetes mellitus II	1,628 (0,528–5,023)	0,396
eGFR	1,004 (0,974–1,034)	0,807
KHK	1,330 (0,908–1,945)	0,143
LV-EF ($\leq 25\%$)	2,907 (0,797–10,638)	0,106
NT-proBNP > 50. Centile	6,80 (1,460–30,30)	0,012
Alter	1,010 (0,957–1,065)	0,708
BMI	1,120 (0,780–1,020)	0,097
NYHA-Klasse	1,686 (0,610–4,651)	0,314
Diabetes mellitus II	2,890 (0,910–9,184)	0,072
eGFR	1,010 (0,978–1,139)	0,551
KHK	1,277 (0,878–1,855)	0,202
LV-EF ($\leq 25\%$)	2,531 (0,633–10,101)	0,189

NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein, eGFR = estimated glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel, KHK = koronare Herzkrankheit, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association.

4.2.7 Inadäquate ICD-Intervention

4.2.7.1 Stickstoffmetabolismus

Patienten mit inadäquater ICD-Intervention (n = 5) wiesen keinen signifikanten Unterschied im Mittelwert des ADMA im Vergleich zu Patienten ohne ICD-Intervention auf (inad-Th+: $0,529 \pm 0,054$ $\mu\text{mol/L}$ versus Th-: $0,512 \pm 0,089$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,784). Ebenso war der L-Arginin/ADMA-Quotient bei diesen Patienten nicht unterschiedlich (inad-Th+ $175,53 \pm 41,81$ versus Th-: $175,96 \pm 26,57$; p = 0,593). Alle anderen gemessenen Biomarker wie SDMA, MMA, Nitrit, Nitrat und NT-proBNP zeigten ebenfalls keine Veränderungen zwischen den beiden Gruppen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Punkt 4.2.4.1.7.1 wiesen Patienten mit inadäquater ICD-Intervention tendenziell höhere Werte des L-Arginin/ADMA-Quotienten auf ($175,96 \pm 26,25$ versus $142,65 \pm 33,23$; p = 0,052).

4.2.8 Einfluss von DFT auf Methylarginine und Nitrit/Nitrat

Die Schocktherapie durch den ICD verursacht myozytären und endokardialen Schaden. Um auszuschließen, dass dies eine Störgröße in unserer Studie ist, analysierten wir von fünf Patienten EDTA-Plasmaproben, die während der ICD-Implantation kurz vor sowie sofort nach dem durchgeführten *Defibrillation threshold testing* (DFT) mit Induktion von VF durch den ICD entnommen wurden. Anschließend verglichen wir die hierbei gemessenen Werte von L-Arginin, ADMA, SDMA, MMA, Nitrit und Nitrat. Für keinen dieser Biomarker konnte eine signifikante Veränderung des Mittelwertes der Plasmaspiegel vor und nach Schocktherapie gezeigt werden (vgl. unten, der erste angegebene Wert ist jeweils die ‚Baseline‘, der zweite ist der Wert nach ICD-Schock):

L-Arginin: $73,95 \pm 13,49$ $\mu\text{mol/L}$ versus $67,68 \pm 26,56$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,693

ADMA: $0,569 \pm 0,102$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,490 \pm 0,081$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,275

L-Arginin/ADMA: $135,13 \pm 44,48$ versus $137,26 \pm 49,04$; p = 0,951

SDMA: $0,764 \pm 0,335$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,666 \pm 0,112$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,581

MMA: $0,115 \pm 0,028$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,103 \pm 0,005$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,474

Nitrit: $0,750 \pm 0,208$ $\mu\text{mol/L}$ versus $0,795 \pm 0,175$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,752

Nitrat: $58,68 \pm 17,33$ $\mu\text{mol/L}$ versus $62,25 \pm 21,32$ $\mu\text{mol/L}$; p = 0,804

5 DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war zu klären, ob Parameter des Stickstoffmetabolismus zur Prädiktion ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit LV-EF $\leq 35\%$ geeignet sind.

Hauptbefund ist, dass Patienten, die gehäuft VT/VF mit adäquater Intervention durch einen ICD während eines nahezu einjährigen Follow-ups aufweisen, erhöhte Plasma-Werte des endogenen NOS-Inhibitors ADMA zeigen. Ferner zeigte sich, dass der L-Arginin/ADMA-Quotient, der die NO-Bioverfügbarkeit widerspiegelt, bei diesen Patienten vermindert ist. Neben ADMA und dem L-Arginin/ADMA-Ratio war NT-proBNP ein guter Prädiktor für adäquate ICD-Intervention. Eine einmalige Bestimmung verschiedener Biomarker zu Beginn des Follow-ups zeigte sich damit in dieser Studie prädiktiv für das Auftreten von Arrhythmien. Dagegen weisen nach unseren Daten ICD-Patienten mit zurückliegenden ventrikulären Arrhythmien und Interventionen durch das Gerät keine bedeutenden Veränderungen in den Plasmaspiegeln von ADMA, des L-Arginin/ADMA-Quotienten oder anderer gemessener Biomarker auf.

5.1 Studienpopulation

Das in die vorliegende Studie eingeschlossene Patientenkollektiv ist anderen Primärpräventionsstudien des PHT ähnlich (MOSS et al. 2002; MOSS et al. 2009; BARDY et al. 2005). Dies spiegelt sich unter anderem in der deutlichen Dominanz des männlichen Geschlechts (91%) sowie dem häufigen Vorliegen einer KHK mit ICM wieder. Ebenfalls in einer ähnlichen Größenordnung wie in den genannten Studien zeigte sich das mittlere Alter sowie die mittlere LV-EF von $24 \pm 6\%$.

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine optimale medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz, die einen ACE-Hemmer, Betablocker und, wenn möglich, einen Aldosteronantagonisten einschloss. Ein Großteil der Patienten erhielt ebenfalls eine Medikation mit einem Statin. Sowohl im ‚retrospektiven‘ ($p = 0,005$) als auch im prospektiven Studienteil ($p = 0,077$) erhielten mehr Patienten mit adäquater ICD-Intervention eine Therapie mit dem Klasse-III Antiarrhythmikum Amiodaron. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Amiodaron bei ICD-Patienten vor allem nach adäquater ICD-Therapie eingesetzt wird, um die Inzidenz zukünftiger Ereignisse zu verringern (BOLLMANN et al. 2005).

5.2 Klinische Prädiktoren für adäquate ICD-Intervention

Das Auftreten von VT/VF bei eingeschränkter LV-Funktion ist ein komplexes Geschehen. Zum Beispiel können Veränderungen der Elektrolyte durch eine aggressive medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz mit einem ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten zu malignen Arrhythmien und damit Schocks durch den ICD führen. Daher wurden in der vorliegenden Studie Ereignisse, die offensichtlich durch Elektrolytveränderungen getriggert waren, in der Auswertung nicht als Endpunkt behandelt.

Eine Verschlechterung der LV-Funktion ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten von adäquater ICD-Intervention (SINGH et al. 2005). Eine Neuerhebung der LV-EF bei Patienteneinschluss oder auch eine Reevaluation mittels HKU/Echo während des Follow-ups erfolgte in dieser Arbeit nicht, so dass nicht zuverlässig beurteilt werden kann, wie groß die Bedeutung in unserer Studienpopulation war. In jedem Fall war ein höherer Grad der Herzinsuffizienz (LV-EF \leq 25% oder NYHA-Klasse III) mit einer tendenziell höheren Inzidenz adäquater ICD-Intervention verbunden (Abbildung 14 & 15).

Patienten, die eine adäquate ICD-Intervention erhielten, zeigten am Ende des Follow-ups eine höhere mittlere NYHA-Klasse (2.2 ± 0.6 versus 1.6 ± 0.9 ; $p = 0.006$) als Patienten ohne adäquate ICD-Intervention. Dies stimmt mit Beobachtungen überein, die zeigen, dass auch adäquate ICD-Schocks zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz mit erhöhter nicht-arrhythmogener Mortalität führen (POOLE et al. 2008).

Bei Patienten mit adäquater ICD-Intervention war nicht-anhaltende Kammertachykardie (nsVT) ein signifikant häufigeres Ereignis ($p = 0,012$ und $p = 0,001$, jeweils für die Studienteile) und nsVT korrelierte im zweiten Studienteil stark mit der Anzahl der aufgetretenen Therapieabgaben ($r = 0,752$; $p < 0,001$). Dies deckt sich mit früheren Untersuchungen, die die prognostische Bedeutung von nsVT bei Patienten nach Myokardinfarkt untersuchten (ANDERSON et al. 1978). In der MADIT-I Studie wurden nsVT als Einschlusskriterium berücksichtigt, um ein Hochrisikokollektiv zu selektieren (MOSS et al. 1996).

Im ersten Studienteil hatten Patienten, die eine adäquate ICD-Intervention erhielten, im Mittel einen höheren BMI. Dies stimmt mit Daten der MADIT-II Studie überein, die eine höhere Inzidenz von VT/VF bei übergewichtigen Patienten zeigten (PIETRASIK et al. 2007).

5.3 NO

5.3.1 Endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

Das Vorkommen von endothelialer Dysfunktion bei Herzinsuffizienz wurde in zahlreichen Studien untersucht (KUBO et al. 1991; TEERLINK et al. 1993). Beispielsweise zeigte sich hier ein sowohl veränderter Blutfluss durch die Koronarien (TREASURE et al. 1990) als auch durch die Skelettmuskulatur (KATZ et al. 1992). Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, dass endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz mit verantwortlich für den erhöhten systemisch vaskulären Widerstand und die verminderte Organ- und Myokardperfusion in der Peripherie ist. Ein erhöhter systemischer Widerstand führt zu einer erhöhten Nachlast. Diese hat bei einem insuffizienten Ventrikel eine Verminderung des Schlagvolumens zur Folge und mündet in eine ventrikuläre Überfüllung, deren arrhythmogene Wirkung mehrfach gezeigt wurde (FRANZ et al. 1992; WANG et al. 1994; ZHU et al. 1997).

Eine eingeschränkte endotheliale Vasodilatation, hervorgerufen durch die verminderte NO-Freisetzung, kann insbesondere bei einem durch einen Myokardinfarkt vorgeschädigten Ventrikel durch eine Verschlechterung der Blutzirkulation zu einem Myozytenschaden mit daraus folgender

Fibrose und Verminderung der Kontraktilität des Myokards und damit zu einer Progression der Herzinsuffizienz führen. Die in früheren Studien gezeigte Assoziation zwischen endothelialer Dysfunktion, der Reduktion des koronaren Blutflusses und einer inversen Korrelation zu der LV-EF weist ebenfalls in diese Richtung (MOHRI et al. 1997). Interessanterweise konnten ähnliche Beobachtungen in Tierversuchen bei eNOS-defizienten Mäusen beobachtet werden. Es wurde nachgewiesen, dass diese nach einem Myokardinfarkt ein vermehrtes ventrikuläres ‚Remodeling‘ und eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen aufweisen (SCHERRER-CROSBIE et al. 2001). In einer weiteren tierexperimentellen Studie führte die chronische Hemmung der NO-Bereitstellung an Rattenherzen zu kardialer Fibrose (TOMITA et al. 1998).

Diese besprochenen Vorgänge spielen eine Rolle für das Voranschreiten der Herzinsuffizienz. KATZ et al. zeigten diesbezüglich bei 259 Patienten (ICM und NICM, NYHA II/III, mittlere LV-EF 25%), dass erhöhte endotheliale Dysfunktion, gemessen an der flussabhängigen Vasodilatation (FMD) der Brachialarterie, mit einer erhöhten Mortalität bei diesen Patienten einhergeht (KATZ et al. 2005). Diese Beobachtungen konnten auch schon in früheren Stadien einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit weniger stark eingeschränkter LV-EF (~40%) gemacht werden (HEITZER et al. 2005). SCHÄCHTINGER et al. arbeiteten in ihrer Studie (n = 147) heraus, dass für Patienten mit einer koronaren endothelialen Dysfunktion unabhängig von anderen Risikofaktoren der Atherosklerose ein erhöhtes Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse besteht (SCHÄCHTINGER et al. 2000).

In der vorliegenden Studie wäre eine Quantifizierung des Grades der endothelialen Dysfunktion, zum Beispiel mittels einer Flussmessung in der Brachialarterie (CORRETTI et al. 2002) und eine anschließende Korrelation mit den Methylargininen, interessant gewesen, um einordnen zu können, ob der Hauptbefund dieser Studie über eine Verschlechterung der endothelialen Funktion zustande gekommen ist.

5.3.2 L-Arginin und ADMA

Für L-Arginin und ADMA fanden sich in dieser Arbeit deutliche Korrelationen mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Grunderkrankungen, die bekanntermaßen mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sind, wie dem Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung oder einer Hyperurikämie. Dies zeigt sich in Konkordanz mit zahlreichen bereits eingangs erwähnten Studien.

5.3.2.1 Ischämische Kardiomyopathie

Durch seine hemmende Wirkung auf die eNOS liegt es pathophysiologisch auf der Hand, dass ADMA ein wichtiger Faktor für die Entstehung endothelialer Dysfunktion ist (vgl. 1.5.5), der damit unter anderem auch an der Atherosklerose und KHK beteiligt ist. Erhöhtes ADMA wurde in der Vergangenheit bei Patienten mit KHK gefunden (MIYAZAKI et al. 1999; MEINITZER et al. 2007). Unsere Studie stimmt mit diesen Ergebnissen überein; in beiden Studienteilen wiesen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) im Vergleich zu Patienten mit NICM höhere Werte des ADMA auf.

Bei dem Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention (Tabelle 7) zeigte sich, dass Patienten mit adäquater ICD-Intervention seltener mit einem ACB versorgt wurden ($p = 0,019$) und dafür mehr Patienten eine PCI hatten ($p = 0,060$). Da keine Unterschiede in der Höhe der Methylarginine zwischen Patienten, die eine Revaskularisation mittels ACB hatten, im Vergleich zu Patienten mit PCI zu finden waren (vgl. 4.2.4.1.2), ist es unwahrscheinlich, dass dies die Ergebnisse dieser Arbeit verfälscht hat.

5.3.2.2 Systolische und diastolische Herzinsuffizienz

Erhöhte Werte von ADMA wurden in vielen Studien sowohl bei Tieren mit experimentell-induzierter Herzinsuffizienz (FENG et al. 1998; SAITOH et al. 2003) als auch bei Patienten mit systolischer (USUI et al. 1998; KIELSTEIN et al. 2003; VON HAEHLING et al. 2010) und diastolischer Herzinsuffizienz (WILSON TANG et al. 2008) gefunden.

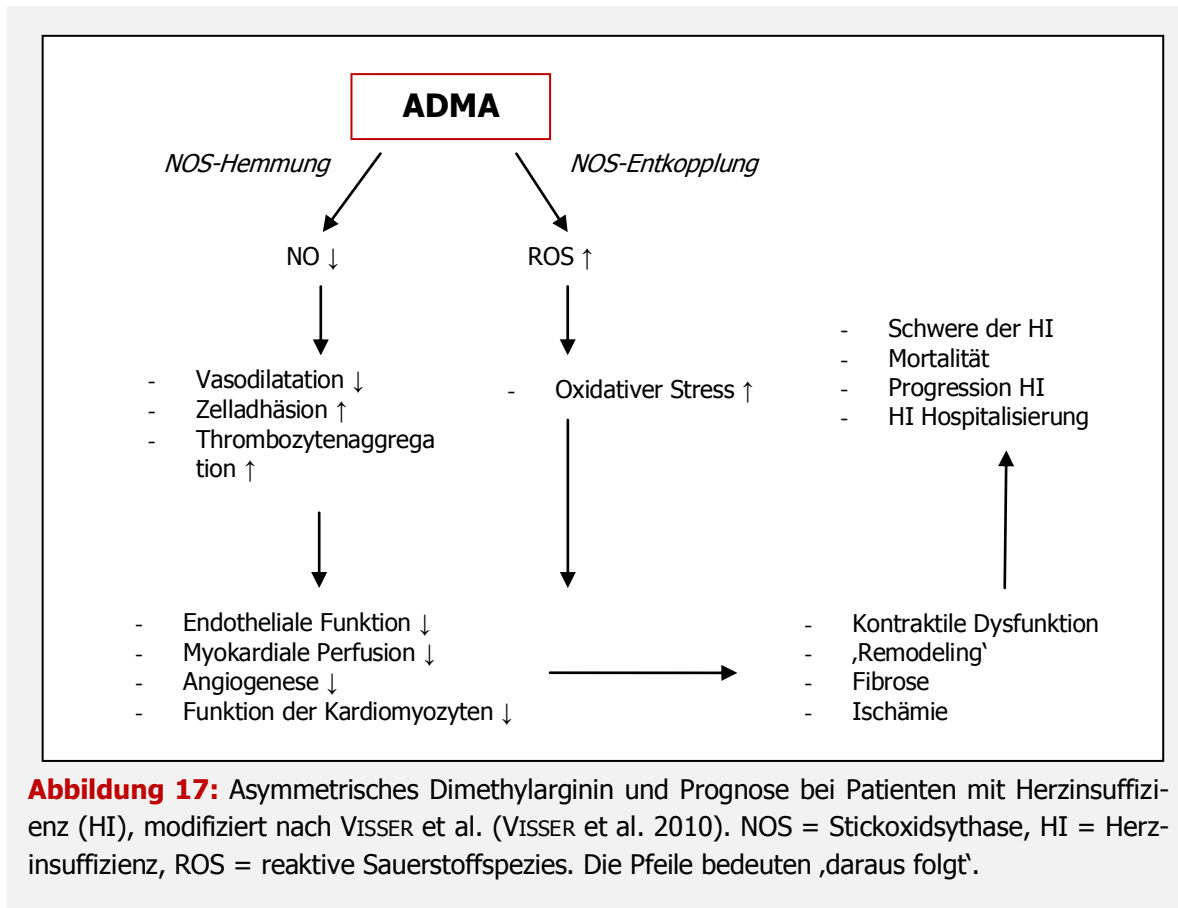
ZOCCALI et al. fanden bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz einen Zusammenhang zwischen ADMA, dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) und der echokardiographisch ermittelten Einschränkung der LV-EF (ZOCCALI et al. 2002). Die Autoren bezogen diese Veränderungen vor allem auf die Bedeutung des ADMA für den systemisch-vaskulären Widerstand, dessen dauerhafte Erhöhung zu einer LVH und verminderter LV-EF führt. Dies stützen die Ergebnisse von ACHAN et al., die zeigten, dass die Applikation von ADMA ins Gefäßsystem gesunder Probanden zu einem Abfall der Herzfrequenz und der kardialen Auswurffraktion führt (ACHAN et al. 2003).

In unserer Untersuchung zeigten sich sowohl für ADMA als auch für den L-Arginin/ADMA-Quotienten Korrelationen mit der LV-EF. Die gefundenen Zusammenhänge bewegen sich in einer ähnlichen Größenordnung wie in den Studien von ZOCCALI et al. und WILSON TANG et al. (ZOCCALI et al. 2002; WILSON TANG et al. 2008). Ebenfalls waren Korrelationen des NO-Metabolismus mit dem NYHA-Stadium nachweisbar; in beiden Studienteilen korrelierten L-Arginin und L-Arginin/ADMA invers mit der NYHA-Klasse. Diese Befunde weisen darauf hin, dass neben der ischämischen Herzerkrankung der Grad der Einschränkung der LV-Funktion ein weiterer Faktor in unserer Studienpopulation ist, der mit erhöhten Werten des ADMA und niedrigen Werten von L-Arginin und des L-Arginin/ADMA-Quotienten zusammenhängt.

5.3.2.3 Strukturelle Veränderungen am Myokard

Es wurde gezeigt, dass niedrige NO-Konzentrationen einen Einfluss auf die Inhibition ventrikulären ‚Remodelings‘ ausüben (PAULUS et al. 1994, 1995; BRONZWAER et al. 2003) und Überexpression der eNOS im vaskulären Endothel die Progression einer Herzinsuffizienz verminderte (JONES et al. 2003). Ebenso verringerte eine Überexpression der eNOS in kardialen Myozyten ventrikuläre Hypertrophie nach Myokardinfarkt (JANSSENS et al. 2004). Dies verdeutlicht die physiologischen und protektiven Funktionen der eNOS auf die kardialen Myozyten.

Die erhöhten Werte der endogenen NOS-Inhibitoren bei Patienten mit gehäuftem Auftreten von Arrhythmien ließen sich so in Verbindung zu strukturellen Veränderungen des ventrikulären Myokards wie Hypertrophie, Dilatation und Fibrose setzen. Abbildung 18 stellt die Bedeutung der Methylarginine für die Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz zusammenfassend dar.



5.3.2.4 L-Arginin, ADMA und Mortalität

In einer Studie von VALKONEN et al. wurde 2002 gezeigt, dass durch erhöhte ADMA-Konzentrationen bei nichtrauchenden Männern mit KHK ein erhöhtes Risiko für akute koronare Ereignisse besteht (VALKONEN et al. 2002). Individuen, deren ADMA-Konzentration über dem oberen Quartil lag ($> 0,62 \mu\text{mol/L}$) hatten diesbezüglich ein um das Vierfache erhöhtes Risiko (VALKONEN et al. 2002). In der *Ludwigshafen Cardiovascular Risk and Health study* (LURIC, $n = 2.543$) war ADMA bei Patienten mit einer KHK prädiktiv für die kardiovaskuläre Mortalität, unter der Ereignisse wie ein PHT, fataler Myokardinfarkt oder der Tod in Folge einer Herzinsuffizienz zusammengefasst waren. Patienten der oberen ADMA-Quartile hatten ein bis zu doppelt erhöhtes Risiko für eines der o.g. Ereignisse (vgl. Abbildung 5) (MEINITZER et al. 2007). Ebenso konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass ADMA prädiktiv für die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist (DÜCKELMANN et al. 2007).

Ebenfalls in der LURIC-Studie zeigte sich, dass die globale Arginin-Bioverfügbarkeit, die mittels Arginin geteilt durch die Summe von Ornithin und Citrullin errechnet wurde, auch mit der Mortalität

assoziiert ist (SOURIJ et al. 2011). Kürzlich konnte von der gleichen Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass Verminderung der Aminosäure Homoarginin, das ebenfalls in die NO-Bereitstellung eingebunden ist, ein Risikofaktor für den PHT und den Tod durch eine Herzinsuffizienz bei Dialysepatienten ist (DRECHSLER et al. 2011). Dies macht evident, dass Patienten mit einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit einer erhöhten Mortalität unterliegen und stärker vom PHT bedroht sind. Die vorliegende Arbeit erhärtet diese Beobachtung, da sowohl ADMA als auch der Indikator der NO-Bioverfügbarkeit, der L-Arginin/ADMA-Quotient, mit dem Auftreten von adäquater ICD-Intervention assoziiert waren. Dabei zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Inzidenz von adäquater ICD-Intervention von der Höhe des ADMA-Spiegels (vgl. Abbildung 12). Dagegen fand sich kein Zusammenhang zwischen ADMA und ventrikulären Events, die in der Vergangenheit lagen.

5.3.2.5 Was determiniert ADMA bei Herzinsuffizienz?

Aus dem Stoffwechsel der Methylarginine kann gefolgert werden welche Mechanismen zu einer Erhöhung des ADMA bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion führen.

5.3.2.5.1 Inflammation

Es wurde bereits erwähnt, dass nach vielen Studien, in denen bei Patienten mit Herzinsuffizienz Nitrit und Nitrat als Marker für die NO-Bioverfügbarkeit bestimmt wurden, erhöhte Plasmaspiegel von NO postuliert wurden (MENDES-RIBEIRO et al. 2009). In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel TNF- α , bei Herzinsuffizienz erhöht sind (LEVINE et al. 1990) und zu einer Induktion der iNOS führen (HABIB et al. 1996; HAYWOOD et al. 1996; ELAHI et al. 2007). Aus diesem Grund folgerten USUI et al., dass der endogene NOS-Inhibitor ADMA als ‚Response‘ auf die erhöhten NO-Spiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz kompensatorisch erhöht sein könnte (USUI et al. 1998). In einem Tiermodell konnte an den Aorten von Ratten mit Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer erhöhten iNOS-Expression eine gesteigerte L-Arginin-Aufnahme nachgewiesen werden (STATHOPOULOS et al. 2001). Diese Aufnahme war durch L-Lysin, eines Hemmstoffs des L-Arginin Transporters, inhibierbar und führte zu einem Abfall des gemessenen Levels von Nitrit und Nitrat. Die Autoren folgerten, dass die gesteigerte iNOS Expression bei Herzinsuffizienz mit gesteigerter Aufnahme und gesteigertem Verbrauch von L-Arginin einhergeht (STATHOPOULOS et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich – zumindest im ersten Studienteil – ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen L-Arginin und der LV-EF. Zudem war L-Arginin jeweils relativ deutlich und invers mit der NYHA-Klasse korreliert, was diesen Mechanismus widerspiegeln könnte.

In einer tierexperimentellen Studie führte die Überexpression der iNOS bei Mäusen zu Arrhythmien und dem PHT (MUNGRUE et al. 2002). Ebenso zeigten Ergebnisse einer früheren Studie von SAM et al., dass iNOS-defiziente Mäuse vier Monate nach einem Myokardinfarkt eine höhere Überlebensrate aufwiesen (SAM et al. 2001).

Ein Zusammenhang zwischen L-Arginin, ADMA oder Nitrit und Nitrat mit hs-CRP, *ergo* Inflammation wurde in unserer Arbeit nicht gefunden.

5.3.2.5.2 Renale Clearance

Zwischen 10–20% von ADMA und MMA werden nicht durch die vor allem hepatisch und renal lokalisierte DDAH metabolisiert, sondern renal ausgeschieden (KIMOTO et al. 1995; OGAWA et al. 1989; ACHAN et al. 2003). Dies steht in voller Übereinstimmung mit den Daten dieser Studie, in der die Werte von ADMA und auch MMA in beiden Studienteilen mit der Nierenfunktion korrelierten. Die häufig zu findende Verschlechterung der Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz könnte damit auch ein Faktor sein, der zu einer Kumulation von ADMA führt. In den meisten Studien zu ADMA bei Herzinsuffizienz war dieses jedoch ein von der Nierenfunktion unabhängiger Prädiktor. In der vorliegenden Arbeit war die Nierenfunktion zwischen den beiden Patientengruppen nicht unterschiedlich und ADMA in dieser Untersuchung unabhängig von der Nierenfunktion prädiktiv für das Ereignis der adäquaten ICD-Intervention.

5.3.2.5.3 DDAH und PRMT

Die DDAH-Aktivität kann als eine weitere entscheidende Determinante der ADMA- und MMA-Plasmaspiegel angenommen werden; eine verminderte Aktivität ist als ein möglicher Mechanismus für die erhöhten ADMA-Spiegel bei unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren diskutiert worden (ITO et al. 1999; STÜHLINGER et al. 2001; LIN et al. 2002). Auch bei Herzinsuffizienz wurde die Veränderung der Aktivität dieses Enzyms durch Autoren besprochen. In einem Tierversuch mit ventrikulärer Stimulation und induzierter Herzinsuffizienz bei Hunden konnte gezeigt werden, dass sich die DDAH-Expression und -Aktivität signifikant reduzierte, während die Expression der ADMA produzierenden PRMT-1 nicht verändert war (CHEN et al. 2005). Des Weiteren zeigt die DDAH-Aktivität eine enge Beziehung zu oxidativem Stress, der das reaktive Zentrum des Enzyms verändern kann (MURRAY-RUST et al. 2001). Dies führt dazu, dass das Enzym in seiner Aktivität abgeschwächt wird, was im Folgenden eine Erhöhung des ADMA-Spiegel nach sich zieht. Ein erhöhtes ADMA wiederum führt zu weiterem oxidativen Stress, so dass auf diesem Weg ein Circulus-Vitiosus induziert wird, der weiteren oxidativen Stress triggert. Einen Einblick in diesen engen Zusammengang zwischen erhöhtem ADMA und oxidativem Stress bei systolischer Herzinsuffizienz lieferte kürzlich eine Studie von VON HAEHLING et al. (VON HAEHLING et al. 2010). Sie zeigten eine deutliche Konzentrationszunahme von ADMA mit der Zunahme der Schwere der Erkrankung, wobei die Ätiologie der Herzinsuffizienz (ICM vs. NICM) keinen entscheidenden Faktor für die erhöhten ADMA-Konzentrationen darstellte (VON HAEHLING et al. 2010). Vielmehr erklärten die Autoren diese mit dem vermehrten Auftreten von ROS, die zu einer Inhibition der DDAH und konsekutiv zu erhöhten ADMA-Werten führten. Einschränkung ist zu erwähnen, dass diese Ergebnisse ausschließlich bei Patienten mit einer hyperurikämischen Herzinsuffizienz erhoben wurden (VON HAEHLING et al. 2010).

Eine Veränderung der DDAH-Aktivität durch die die Herzinsuffizienz begleitenden Veränderungen ist eine mögliche Erklärung der ADMA-Werte in unserer Studienpopulation sowie in der Patientengruppe mit adäquater ICD-Intervention. Dennoch konnte mittels des ADMA/SDMA-Quotienten kein Unterschied in der DDAH-Aktivität zwischen Patienten mit adäquater und ohne adäquate ICD-Intervention gezeigt werden. Künftige Studien sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und auch bei primärprophylaktischen ICD-Patienten die Aktivität und Expression der PRMT-DDAH-ADMA-Achse genauer untersuchen.

Die direkten Wirkungen, die oxidativer Stress an kardialen Na⁺-, Ca²⁺- und K⁺-Kanälen ausübt (JEONG et al. 2011), sind auch eine mögliche Erklärung für die Verbindung zwischen erhöhter ADMA-Konzentration und Arrhythmien.

5.3.2.5.4 Katabolismus

Zuletzt sei erwähnt, dass der bei Herzinsuffizienz gesteigerte Proteinumsatz, der zu vermehrter Freisetzung der Methylarginine führt, ein weiterer Mechanismus für deren Erhöhung bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion sein könnte (VON HAEHLING et al. 2010).

5.3.3 SDMA

Zu SDMA, das keinen direkten NOS-Inhibitor darstellt, gibt es weniger Studien als zu den Wirkungen von ADMA auf das kardiovaskuläre System. Während in der bereits erwähnten Studie von VALKONEN et al. SDMA allein nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten akuter koronarer Ereignisse verbunden war (VALKONEN et al. 2002), war eine Studie von BODE-BÖGER et al. (n = 147), eine der ersten, die eine Prädiktion des Stenosegrades der Koronararterien mittels SDMA zeigen konnte (BODE-BÖGER et al. 2006). Erstaunlicherweise korrelierte ADMA in dieser Studie nicht mit dem Stenosegrad. Die Autoren erklärten diese Ergebnisse über eine mögliche Interaktion von SDMA mit dem L-Arginin-Transport in die Zellen, was einen Abfall des produzierten NO zur Folge hätte (BODE-BÖGER et al. 2006).

In einer weiteren Studie zeigte sich nur SDMA und ebenfalls nicht ADMA als ein von der Nierenfunktion unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach ischämischem Insult (SCHULZE et al. 2010). Kürzlich wurden neue Ergebnisse der bereits erwähnten LURIC-Studie veröffentlicht. Es stellte sich heraus, dass SDMA in dieser großen Studie (n = 3.229) ebenfalls – und stärker als ADMA – einen unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität bei Patienten darstellt, die eine koronare Angiographie durchlaufen (MEINITZER et al. 2011).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich sowohl im ‚retrospektiven‘ als auch im prospektiven Studienteil ein äußerst starker Zusammenhang zwischen SDMA und der eGFR. Dieses Ergebnis stimmt mit zahlreichen Untersuchungen überein, nach denen SDMA als ein neuer zuverlässiger Marker für die Nierenfunktion angesehen werden kann (KIELSTEIN et al. 2006).

Dagegen zeigte sich wie auch schon in anderen Studien kein Zusammenhang von SDMA mit der LV-EF (WILSON TANG et al. 2008). Dennoch war in beiden Studienteilen ein deutlicher positiver Zusammenhang mit NT-proBNP nachzuweisen, was wohl am ehesten auf die renale Clearance des NT-proBNP zurückzuführen ist. Bezüglich der aufgetretenen Arrhythmien zeigte sich SDMA in dieser Arbeit trotz der genannten Assoziation mit NT-proBNP nicht als Prädiktor adäquater ICD-Intervention.

5.3.4 Nitrit und Nitrat

Viele Studien deuten darauf hin, dass die NO-Level bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht sind (FENG et al. 1999; HABIB et al. 1994; HABIB et al. 1996; SAWYER & COLUCCI 2000). Die Höhe der Plasmaspiegel von Nitrit und Nitrat bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz wurde bislang spärlich untersucht. In einer Studie von WINLAW et al. wurden 39 Patienten (17 ICM, mittlere LV-EF 18%) eingeschlossen. Nach einem Vergleich mit gesunden Probanden wurde ein signifikant höherer Plasmaspiegel von Nitrat bei den Patienten gemessen (WINLAW et al. 1994). Möglicherweise ist dieses Ergebnis nur von begrenzter Bedeutung, weil die aussagekräftigeren Nitritspiegel nicht bestimmt wurden und eine Medikation mit Nitraten nicht abgesetzt wurde (WINLAW et al. 1994).

In einer Studie von USUI et al. wurden ebenfalls höhere Nitrit und Nitrat Spiegel im Plasma bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz gefunden (USUI et al. 1998). In einer anderen Studie (n = 51) wurden die Werte von NOx (Nitrit und Nitrat) bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in heparinisiertem Blut untersucht. Diese Arbeitsgruppe fand eine relativ starke inverse Korrelation zwischen den peripheren NOx-Leveln und der LV-EF ($r = -0,41$; $p < 0,001$) (NODE et al. 2000). Auch Usui et al. konnten eine Korrelation in dieser Größenordnung zeigen; zudem wiesen sie noch eine positive Korrelation mit der NYHA-Klasse nach (USUI et al. 1998). In der vorliegenden Studie wurde dagegen in beiden Studienteilen eine positive Korrelation von Nitrit mit der LV-EF gemessen, was den oben genannten Ergebnissen widerspricht. Die Korrelation war jeweils äußerst schwach und Nitrat korrelierte nicht mit der LV-EF. Ebenfalls bestand diese Korrelation nicht mehr, sobald Patienten mit Nitrat- oder Molsidomin-Medikation ausgeschlossen wurden. Nitrit und Nitrat korrelierten in unserer Studie nicht mit der NYHA-Klasse. Die in unserer Studie gemessenen Werte von Nitrit und Nitrat lagen im Median höher als in den eingangs beschriebenen Studien bei gesunden Probanden (vgl. 1.5.6). Dies stützt die Studien, die erhöhte Nitrit und Nitratspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz gefunden haben (MENDES-RIBEIRO et al. 2009).

Ähnlich wie in der Studie von USUI et al. zeigte sich auch in den vorliegenden Daten Nitrat nur bei Patienten der NYHA-Klasse III positiv mit ADMA korreliert.

Zusammenhänge von Nitrit und Nitrat mit adäquater ICD-Intervention stellten sich in unserer Untersuchung nicht dar. Die Ergebnisse der Korrelationen mit anderen klinischen Parametern waren ebenfalls enttäuschend.

Da die Blutspiegel von Nitrit und vor allem von Nitrat sehr stark von diätischen Faktoren und der Medikation beeinflusst werden, ist die Interpretierbarkeit dieser Daten durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Blutentnahmen in der vorliegenden Studie nicht im nüchternen Zustand erfolgten. Außerdem wurde eine Dauermedikation mit Nitraten oder Molsidomin nicht vor der Blutentnahme beendet; in den oben genannten Studien wurde dagegen Nüchternblut entnommen und eine Medikation mit Nitraten zumeist mindestens 12 Stunden vor der Blutentnahme abgesetzt (USUI et al. 1998; NODE et al. 2000). Dementsprechend wiesen in unserer Studie Patienten mit Nitrat und/oder Molsidomin-Medikation signifikant höhere mittlere Plasmaspiegel von Nitrit auf als Patienten ohne diese Medikation ($p = 0.027$). Ebenso zeigte sich eine Tendenz für einen erhöhten Nitratspiegel, die jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichte.

5.4 Inflammation

5.4.1 Hs-CRP

Die Bestimmung des hs-CRP in dieser Studie erbrachte keine besonders hervorzuhebenden Ergebnisse. Weder konnten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne VT/VF gezeigt werden, noch zeigten sich besondere Korrelationen mit dem NO-Metabolismus.

Eingangs wurde bereits beschrieben, dass erhöhte Level des hs-CRP an der Pathogenese von artherosklerotischen Prozessen einschließlich der KHK beteiligt sind und ebenfalls für die Prognosestellung der Herzinsuffizienz genutzt werden können. Durch die gezielte Senkung des CRP bei Patienten mit einer ICM/NICM mittels Pentoxifyllin konnte in einer Studie sogar ein Anstieg der LV-EF beobachtet werden (SLIWA et al. 2004).

In ähnlichen Untersuchungen wie der vorliegenden zeigten sich das hs-CRP und andere inflammatorische Marker ebenfalls nicht prädiktiv für das Auftreten adäquater ICD-Intervention bei Patienten mit eingeschränkter LV-EF (VERMA et al. 2006; SCOTT et al. 2011).

In der vorliegenden Untersuchung bestand keine Korrelation zwischen dem hs-CRP und der LV-EF, dagegen stellte sich im zweiten Studienteil eine signifikante aber schwache positive Korrelation mit der NYHA-Klasse ($r = 0,241$; $p = 0,001$) dar.

Im Jahr 2007 wurde das *C-reactive protein Assessment after Myocardial Infarction to Guide Implantation of Defibrillator* (CAMI-GUIDE) Trial ins Leben gerufen. Es hat das Ziel, die prognostische Bedeutung einer CRP-Bestimmung bei Postinfarktpatienten mit Primärprävention des PHT herauszufinden (BELLOCCI et al. 2007). Von dieser Studie können neue Daten zum Nutzen des CRP in der Risikostratifikation des PHT erwartet werden.

5.5 Myozytärer Stress

5.5.1 NT-proBNP

In unserer Studie zeigten höhere Werte NT-proBNP bei Patienten, die adäquate ICD-Intervention erhalten hatten ($p = 0,004$). Eine NT-proBNP-Konzentration über der 50. Centile zeigte sich als Prädik-

tor für VT/VF mit ICD-Intervention. Diese erbrachte gleichzeitig in der multivariaten Cox-Regression ein hohes Hazard-Ratio (6,25; KI: 1,460–27,027). Dies stimmt mit zahlreichen früheren Untersuchungen überein (SCOTT et al. 2011; VERMA et al. 2006; GALANTE et al. 2008). GALANTE et al. schlossen in ihre Studie sowohl Patienten mit Primär- als auch Sekundärprävention des PHT ein (n = 96). Von den Patienten mit Indikation zur Primärprävention (n = 46) und einem BNP unter 91 pg/mL erfuhr kein Patient eine VT/VF oder Tod während des einjährigen Follow-ups (GALANTE et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung war die 50. Centile (1013,50 pg/mL) von NT-proBNP ein guter Cut-off Wert, um zwischen Patienten mit adäquater und nicht adäquater ICD-Intervention zu diskriminieren. Dies deckt sich mit Untersuchungen, wonach ein NT-proBNP-Spiegel über 1000 pg/mL als guter prognostischer Grenzwert bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschätzt wird (KIM & JANUZZI 2011).

Die gefundenen Assoziationen von NT-proBNP mit den Methylargininen deuten auf eine Verbindung hin, die auch schon in anderen Studien gefunden wurde (WILSON TANG et al. 2008). Zum einen spielt hierbei sicherlich der Anteil der renalen Clearance eine Rolle, zum anderen könnte es aber auch mit der Assoziation der Methylarginine mit ventrikulärer Dysfunktion *per se* zusammenhängen.

5.6 Mögliche pathophysiologische Verbindung

Diese Studie hat den pathophysiologischen Mechanismus, warum zum einem Patienten mit adäquater ICD-Intervention höhere Werte des ADMA aufwiesen und zum anderen bei diesen Patienten signifikant niedrigere Plasmaspiegel von L-Arginin sowie des L-Arginin/ADMA-Quotienten gefunden wurden, nicht untersucht.

Herzinsuffizienz ist ein komplexes Syndrom, das mit zahlreichen biochemischen und molekularbiologischen Alterationen assoziiert ist. Der Stickstoffstoffwechsel unterliegt einer vielfältigen Regulation und ist bei Herzinsuffizienz noch nicht komplett verstanden. In vielen Studien wurde ein ‚entgleister‘ NO-Metabolismus mit erhöhter NOS-Aktivität/Expression, Nitrit/Nitrat- sowie cGMP-Produktion bei Herzinsuffizienz gefunden (MENDES-RIBEIRO et al. 2009). Dies wurde mit der Erhöhung von inflammatorischen Zytokinen und Induktion der iNOS erklärt. Für erhöhte kardiale NO-Spiegel ist eine negativ inotrope Wirkung sowie toxische Effekte auf die Myozyten beschrieben worden (Tabelle 1).

Eine Veränderung des Metabolismus der Methylarginine bei Herzinsuffizienz (e.g. durch verminderte renale Clearance, verminderte DDAH-Aktivität) führt zu einer Akkumulation dieser Stoffe. Eine weitere Möglichkeit ist deren endogene ‚Hochregulation‘ im Rahmen einer Kompensation der erhöhten NO-Spiegel. Die bei Herzinsuffizienz zu findende systemische endotheliale Dysfunktion ist eine Folge und führt unter anderem zu gesteigertem LV- ‚Remodeling‘ mit Progression der linksventrikulären Dysfunktion. Die Methylarginine scheinen dabei ein Bindeglied zwischen der einerseits bei Herzinsuffizienz entgleisten NO-Produktion und der andererseits vorliegenden systemischen endothelialen Dysfunktion zu sein.

Es bleibt unklar, welches der stärkste Faktor ist, der die Erhöhungen der Methylarginine und die Verminderung von L-Arginin bei Patienten mit adäquater ICD-Intervention hervorruft. Die gefundenen Veränderungen spiegeln möglicherweise ein komplexes Zusammenspiel wieder (vgl. Abbildung 18).

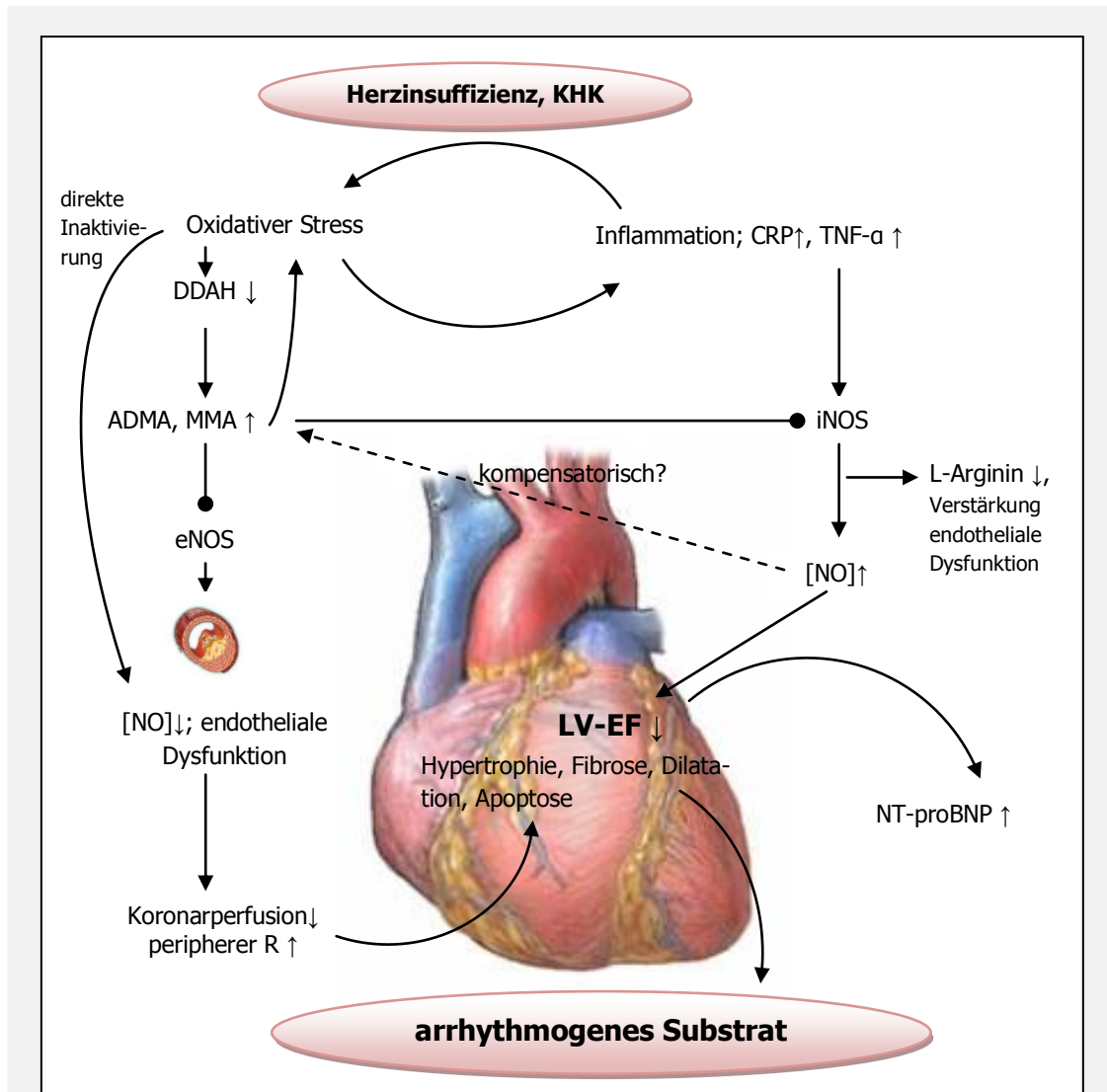


Abbildung 18: Hypothese für die Entstehung des erhöhten Risikos maligner Arrhythmien bei Patienten mit einem erhöhten ADMA und erniedrigtem L-Arginin/ADMA-Ratio. Herzinsuffizienz führt unter anderem über den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α zu einer Induktion der iNOS mit darauf folgendem Anstieg des NO-Spiegels, der negative Auswirkungen auf das Myokard hat. Methylarginine als nichtselektive NOS-Inhibitoren sind durch eine Veränderung ihres Metabolismus (e.g. verminderte Degradation und Clearance) oder evtl. auch kompensatorisch bei Herzinsuffizienz erhöht und triggern zahlreiche pathologische Effekte, wie die Entstehung endothelialer Dysfunktion und die Verstärkung von oxidativem Stress. Die Folge ist eine weitere Progredienz der linksventrikulären Dysfunktion und die Bildung eines arrhythmogenen Substrates im ohnehin schon – zum Beispiel durch einen Myokardinfarkt – vorgeschädigten Ventrikel.

5.7 Limitationen

Die vorliegende Untersuchung des NO-Metabolismus bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-EF wurde an einem für die Primärprävention des PHT repräsentativen Patientenkollektiv durchgeführt. Es erfolgte bei keinem der Patienten eine über die LV-EF und nsVT hinausgehende Risikostratifikation. Durch das Studiendesign wurden alle Patientendaten neu erhoben und es erfolgte eine sorgfältige Aufbereitung der Vollblutproben, die immer in eine sofortige Lagerung bei -20°C mündete. Die Messung der Plasmaspiegel des L-Arginin und der Methylarginine erfolgte mittels der sehr sensitiven und gut erprobten HPLC.

Aus einer Bestimmung von L-Arginin, ADMA, SDMA, MMA sowie von Nitrit und Nitrat vor und nach einem DFT (*Defibrillation threshold testing*) kann der Rückschluss gezogen werden, dass die ICD-Implantation *per se* keine Störgröße ist.

Die untersuchte Patientenzahl ist für die Evaluation eines neuen Biomarkers relativ gering. Hinzu kommt, dass VT/VF in einem primärophylaktischen Kollektiv ein Ereignis mit geringer Inzidenz ist. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers zweiter Art (i.e. falsch negativ/insuffiziente Power, einen wahren Unterschied zu erkennen), was ein Grund dafür sein könnte, dass klinische Charakteristika wie die NYHA-Klasse und LV-EF nicht signifikant mit adäquater ICD-Intervention assoziiert waren. Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer ‚echten‘ Kontrollgruppe gesunder Probanden, die eine noch bessere Einordnung der Werte der Biomarker in der Studienpopulation erlaubt hätte.

In dem retrospektiven Studienteil wurden die Biomarker auf Zusammenhänge mit zurückliegenden Rhythmusstörungen untersucht. Der Zeitraum, in dem die Elektrogramme der ICDs betrachtet wurden, differierte hierbei stark (45 [1,1–132,7 Monate]), so dass es wahrscheinlich ist, dass dieser Sachverhalt die Ergebnisse dieses Studienteils beeinflusst hat. Dafür spricht ebenfalls, dass die Serumspiegel des NT-proBNP, für die dies bereits mehrfach gezeigt wurde, sich in diesem Studienteil nicht zwischen Patienten mit und ohne adäquate ICD-Intervention unterschieden.

In der prospektiven Untersuchung gab es für die Verweildauer im Follow-up dagegen eine Mindestvorgabe von 180 Tagen. Diese wurde festgelegt, um sicherzustellen, dass alle Patienten mindestens eine ICD-Abfrage während des Follow-ups erhielten. Der hohe Dropout von 10 Patienten lag darin begründet, dass die Abfrage der neuimplantierten ICDs einiger Patienten nicht durch die ICD-Ambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke Universität, sondern in der weiteren ambulanten Versorgung durchgeführt wurde, so dass kein Zugriff mehr auf diese Daten bestand.

Da die Entnahme der Blutproben im Rahmen des Routinebetriebes der ICD-Ambulanz und der Stationen der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie erfolgte, konnte kein Nüchternblut entnommen werden, so dass Veränderungen der Blutspiegel von ADMA (FARD et al. 2000), aber auch von Nitrit und Nitrat (LUNDBERG et al. 2004), durch diätische sowie medikamentöse Faktoren nicht auszuschließen sind. Dementsprechend wiesen Patienten mit Nitrat und/oder Molsidomin-Medikation

höhere Werte von Nitrit auf. Ebenso ist die Bestimmung von hs-CRP in der vorliegenden Studienpopulation dadurch limitiert, dass Patienten mit akuter Entzündung nicht ausgeschlossen waren.

Wie in vielen anderen Studien wurde in dieser Untersuchung die Detektion von VT/VF durch den ICD mit anschließender adäquater Therapie als ein Surrogat des PHT eingesetzt (BÖCKER et al. 1998; MARON et al. 2000). Es wurde jedoch mehrfach in Studien gezeigt, dass es ein höheres Vorkommen von VT gibt, die spontan terminieren, so dass die Detektion von VT/VF und die ‚Therapieentscheidung‘ des ICD nicht mit dem PHT gleichzusetzen sind (ELLENBOGEN et al. 2006). GOLDENBERG et al. betonten diesbezüglich, dass die Schätzung des Risikos für VT/VF bei Patienten ohne ICD nicht von Interventionen bei Patienten mit ICD abgeleitet werden könne (GOLDENBERG et al. 2008). Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse dieser Studie eingeschränkt auf das Risiko des PHT bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ ohne einen ICD übertragbar. In einer Pilotstudie wie dieser ist eine anderweitige Untersuchung dieses Zusammenhangs jedoch ethisch nicht vertretbar. Ein weiterer Punkt ist, dass in der vorliegenden Beobachtungsstudie die Programmierung der ICDs nicht standardisiert war, so dass das Vorkommen adäquater ICD-Intervention auch von den jeweiligen Zonenprogrammierungen der Geräte abhängig war.

Für die vorliegende Studie wurde jeweils die aus der aktuellsten HKU gewonnene LV-EF verwendet, so dass die mit den Blutwerten korrelierte LV-EF jeweils eine unterschiedliche Aktualität aufwies. Dieses Faktum schränkt möglicherweise die Korrelationen zu den Biomarkern ein; jedoch ist sichergestellt, dass bei allen Patienten eine primärprophylaktische ICD-Implantation vorlag.

Schließlich ist die Länge des im zweiten Teil dieser Studie durchgeführten Follow-ups von 344 ± 86 Tagen eine Limitation; die prognostische Bedeutung der gemessenen Biomarker ist auf den Zeitraum dieses Follow-ups begrenzt.

5.8 Klinische Implikationen

Die Risikostratifikation für den PHT bei Hochrisikopatienten mit struktureller Herzerkrankung und einer LV-EF $\leq 35\%$ stellt bislang ein großes Problem in der Kardiologie dar. Nachdem verschiedene elektrophysiologische Parameter die positive Prädiktion ventrikulärer Arrhythmien bei diesen Patienten nicht wesentlich verbessern konnten, stellen Biomarker zur Prädiktion von Arrhythmien bei diesen Patienten einen neuen Ansatz dar.

Die Ergebnisse der von uns durchgeführten prospektiven Pilotstudie zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VT/VF, adäquater ICD-Intervention und dem Stickstoffmetabolismus bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ gibt. Demzufolge könnten ADMA und der L-Arginin/ADMA-Quotient für die Prognosestellung bei primärprophylaktischen ICD-Patienten geeignet sein. Die Möglichkeit, einen Bluttest zu entwickeln, der eine Vorhersage von malignen Arrhythmien bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion ermöglicht, ist sehr reizvoll. Es ist vorstellbar, dass in Zukunft zusätzlich zu wichtigen klinischen Merkmalen, wie der LV-EF, NYHA-Klasse und dem Vorliegen von nsVT, es ein Panel von Biomarkern erleichtert, Niedrigrisikopatienten

für Arrhythmien sowie Patienten mit sehr hoher nicht-arrhythmogener Mortalität zu erkennen und diese so von einer ICD-Implantation zu verschonen.

Seit einiger Zeit wird diesbezüglich vermehrt nach geeigneten Biomarkern gesucht. Beispielsweise scheinen der Bestandteil der Interleukin (IL)-1 Rezeptor-Familie ST-2 sowie das von uns ebenfalls untersuchte NT-proBNP nützlich zu sein (SCOTT et al. 2011; PASCUAL-FIGAL et al. 2009). Ein weiteres Beispiel für einen neueren Biomarker ist der *growth differentiation factor* (GDF)-15, der unter anderem in einer Studie bei Patienten mit implantiertem CRT prädiktiv für die Mortalität war (FOLEY et al. 2009). Weitere Daten aus der Arbeitsgruppe für molekulare Elektrophysiologie unter der Leitung von Professor Dr. med. Andreas Götte deuten auf einen Nutzen von Proteasen des Renin Angiotensin Systems (RAS) für die Prädiktion von Arrhythmien bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ hin (LEHMANN et al. 2011).

Aus solchen Pilotstudien können Daten für große randomisierte multizentrische Endpunktstudien gewonnen werden, die den Nutzen einer Risikostratifikation mittels Biomarkern bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ untersuchen. Etablieren können wird sich ein Biomarker-Panel dann, wenn es bei Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ zeigt, dass es keinen Mortalitätsunterschied zwischen einer mit ICD und einer ohne ICD therapierten Niedrigrisikogruppe für Arrhythmien sowie einer mit ICD und ohne ICD versorgten Hochrisikogruppe für nicht-arrhythmogene Mortalität gibt. Das vorliegende Studienergebnis legt die Messung von Parametern des NO-Metabolismus in solchen Kollektiven nahe.

Es bleibt nach dieser Studie unklar, ob die gemessenen Veränderungen kausal für die Entstehung von VT/VF sind. Die gefundenen Parameter könnten durchaus als Surrogat-Marker Patienten zusammenfassen, die besonders hohe Grade von endothelialer Dysfunktion, oxidativem Stress, Inflammation und neurohumoraler Aktivierung aufweisen und daher ein Hochrisikokollektiv für ventrikuläre Arrhythmien darstellen. Es ist nicht geklärt, ob ein Versuch einer Therapie, die den NO- und den ADMA-Metabolismus beeinflusst, wie z.B. ein ‚targeting‘ der PRMT oder DDAH, potenziell ‚antiarrhythmische‘ Wirkung bei Patienten mit LV-EF $\leq 35\%$ besitzen könnte. In einer kürzlich erschienenen Studie von PULLAMSETTI et al. verbesserten Phosphodiesterase-Hemmer über die ADMA-DDAH-Achse die endotheliale Funktion in einem Tiermodell von pulmonaler Hypertonie (PULLAMSETTI et al. 2011). In einer weiteren aktuellen Studie, die 55 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II/III) einschloss, wurde gezeigt, dass der Phosphodiesterasehemmer Sildenafil zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion und damit auch des klinischen Status führt (GUAZZI et al. 2011). Dies macht evident, dass die Beeinflussung der ADMA-DDAH-Achse therapeutisch genutzt werden kann und ggf. auch eine Bedeutung für den Verlauf und die Prognose einer Herzinsuffizienz haben könnte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der plötzliche Herztod (PHT) stellt in der Kardiologie ein seit langem beforschtes und dennoch ungelöstes Problem dar. Seit der Entwicklung des implantierbaren Cardioverters und Defibrillators (ICD) ist für die Therapie ein probates Mittel verfügbar, das hochgefährdete Patienten effektiv vor der Folge maligner ventrikulärer Arrhythmien schützen kann. Zur Risikostratifikation mangelt es jedoch an neben der LV-EF verfügbaren Kriterien und ‚Werkzeugen‘ für die Indikationsstellung dieser primärprophylaktischen ICD-Implantation.

Eine bessere Auswahl von Patienten für diese invasive Therapie könnte mittels Biomarkern vollzogen werden. Für bestimmte Metaboliten des Stickstoffstoffwechsels, wie ADMA, konnte in aktuellen Studien eine Assoziation mit erhöhter Mortalität gezeigt werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte erstmalig eine Evaluation, ob diese Aminosäurederivate für die Prädiktion adäquater ICD-Intervention (Surrogat für den PHT) und damit evtl. auch für die Vorhersage von VT/VF bei Nicht-ICD-Patienten geeignet sein könnten.

Bei Patienten aus der ICD-Ambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden am Tag einer regulären ICD-Kontrolle oder vor einer ICD-Neuimplantation venöse Vollblutproben entnommen. Aus dem hergestellten EDTA-Plasma wurden mittels HPLC, L-Arginin, ADMA, SDMA und MMA sowie mittels Gaschromatographie Nitrit und Nitrat bestimmt.

Die gemessenen Biomarker wurden in einem ersten Studienteil auf Zusammenhänge mit Arrhythmien und adäquater ICD-Intervention (antitachykarde Stimulation [ATP]/Schocktherapie bei VT/VF), die in der Vergangenheit lagen, untersucht. In einem zweiten Studienteil erfolgte eine prospektive Beobachtung der Patienten über ein mittleres Follow-up von 344 ± 86 Tagen. Anschließend wurden die Rhythmusstörungen/adäquate ICD-Intervention mit den gemessenen Biomarkern korreliert.

Im ersten Studienteil ($n = 100$) konnte kein Zusammenhang zwischen adäquater ICD-Intervention und Biomarkern des Stickstoffmetabolismus gezeigt werden. Ebenfalls zeigte sich das NT-proBNP in diesem Studienteil nicht unterschiedlich zwischen den beiden Patientengruppen. Ein Unterschied in den Plasmaspiegeln von ADMA ($p = 0,050$) und MMA ($p = 0,002$) zeigte sich in Erhöhungen bei Patienten mit ICM im Vergleich zu Patienten mit NICM. Daneben konnten für die Methylarginine, L-Arginin und NT-proBNP aber auch multiple Korrelationen mit der LV-EF, der NYHA-Klasse sowie dem Alter und der eGFR gezeigt werden.

Der prospektive Studienteil ($n = 106$) erbrachte höhere Plasmaspiegel von ADMA ($p = 0,027$) und niedrigere Werte von L-Arginin ($p = 0,023$) und dem L-Arginin/ADMA-Quotienten ($p = 0,002$) bei Patienten, die während des Follow-ups eine adäquate ICD-Intervention erhalten hatten. NT-proBNP zeigte sich ebenfalls signifikant unterschiedlich zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,004$). Patienten mit inadäquater ICD-Intervention wiesen keine signifikanten Veränderungen in den Plasmaspiegeln der untersuchten Biomarker auf. Die univariaten Korrelationen stellten sich in einer ähnlichen Größenordnung wie im ersten Studienteil dar. Patienten mit ADMA über der 50. Centile (0,509

$\mu\text{mol/L}$) zeigten eine höhere Inzidenz von adäquater ICD-Intervention (log rank $p = 0,017$) und hatten eine unadjustierte Hazard Ratio von 3,56 für dieses Ereignis ($p = 0,017$). Dieser Zusammenhang stellte sich strikt konzentrationsabhängig dar (vgl. Abbildung 12). Ein L-Arginin/ADMA-Quotient unter der 25. Centile zeigte sich mit einem etwas höheren HR assoziiert ($p = 0,001$). Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich für NT-proBNP; hier hatten Patienten über der 50. Centile eine höhere Inzidenz adäquater ICD-Intervention ($p = 0,008$) und wiesen eine unadjustierte HR von 4,59 für dieses Ereignis auf ($p = 0,016$). In einer multivariaten Regressionsanalyse waren ADMA und der L-Arginin/ADMA-Quotient von der LV-EF und NYHA-Klasse unabhängige Prädiktoren für das Auftreten adäquater ICD-Intervention. Daneben zeigte sich in der multivariaten Analyse das NT-proBNP als ein guter Prädiktor für VT/VF und adäquate ICD-Intervention.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sowohl ADMA als auch ein verringerter L-Arginin/ADMA-Quotient einen Zusammenhang mit dem Auftreten von VT/VF und konsekutiver adäquater ICD-Intervention bei Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Implantation haben. Eine Bestimmung der Plasmawerte von ADMA und des L-Arginin/ADMA-Quotienten könnte in Zukunft ein Bestandteil einer Risikostratifikation von Patienten sein, die Kandidaten für eine primärpräventive ICD-Versorgung sind. Die Ergebnisse dieser Studie sollten an größeren und randomisierten Kollektiven validiert werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Artikel aus Journals

1. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 337. 1576–1583 (1997).
2. ABBASI, F; ASAGMI, T; COOKE, JP; LAMENDOLA, C; MCLAUGHLIN, T; REAVEN, GM et al.: Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 88. 1201–1203 (2001).
3. ACHAN, V; BROADHEAD, M; MALAKI, M; WHITLEY, G; LEIPER, J; MACALLISTER, R; VALLANCE, P: Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23. 1455–1459 (2003).
4. ALBERT, C; MA, J; RIFAI, N; STAMPFER, M; RIDKER, P: Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 105. 2595–2599 (2002).
5. ANAND, IS; LATINI, R; FLOREA, VG; KUSKOWSKI, MA; RECTOR, T; MASSON, S et al.: C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 112. 1428–1434 (2005).
6. ANAVEKAR, NS; MCMURRAY, JJV; VELAZQUEZ, EJ; SOLOMON, SD; KOBER, L; ROULEAU, J et al.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 351. 1285–1295 (2004).
7. ANDERSON, KP; DECAMILLA, J; MOSS, AJ: Clinical significance of ventricular tachycardia (3 beats or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction. *Circulation* 57. 890–897 (1978).
8. ARDIGO, D; STÜEHLINGER, M; FRANZINI, L; VALTUEÑA, S; PIATTI, PM; PACHINGER, O et al.: ADMA is independently related to flow-mediated vasodilation in subjects at low cardiovascular risk. *Eur. J. Clin. Invest.* 37. 263–269 (2007).
9. BARDY, GH; LEE, KL; MARK, DB; POOLE, JE; PACKER, DL; BOINEAU, R et al.: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 352. 225–237 (2005).
10. BELLOCCI, F; BIASUCCI, LM; GENSINI, GF; PADELETTI, L; RAVIELE, A; SANTINI, M et al.: Prognostic role of post-infarction C-reactive protein in patients undergoing implantation of cardioverter-defibrillators: design of the C-reactive protein Assessment after Myocardial Infarction to GUide Implantation of DEFibrillator (CAMI GUIDE) study. *J. Cardiovasc. Med.* 8. 293–299 (2007).
11. BERGER, R; HUELSMAN, M; STRECKER, K; BOJIC, A; MOSER, P; STANEK, B; PACHER, R: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 105. 2392–2397 (2002).
12. BIGGER, JT; WHANG, W; ROTTMAN, JN; KLEIGER, RE; GOTTLIEB, CD; NAMEROW, PB et al.: Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 99. 1416–1421 (1999).

13. BLACK, S; KUSHNER, I; SAMOLS, D: C-reactive Protein. *J. Biol. Chem.* 279. 48487–48490 (2004).
14. BLOOMFIELD, DM; BIGGER, JT; STEINMAN, RC; NAMEROW, PB; PARIDES, MK; CURTIS, AB et al.: Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47. 456–463 (2006).
15. BÖCKER, D; BÄNSCH, D; HEINECKE, A; WEBER, M; BRUNN, J; HAMMEL, D et al.: Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation* 98. 1636–1643 (1998).
16. BODE-BÖGER, S; SCALERA, F; IGNARRO, L: The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol. Ther.* 114. 295–306 (2007).
17. BODE-BÖGER, SM; SCALERA, F; KIELSTEIN, JT; MARTENS-LOBENHOFFER, J; BREITHARDT, G; FÖBKER, M; REINECKE, H: Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17. 1128–1134 (2006).
18. BÖGER, RH; BODE-BÖGER, SM; BRANDES, RP; PHIVTHONG-NGAM, L; BÖHME, M; NAFE, R et al.: Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 96. 1282–1290 (1997).
19. BÖGER, RH; BODE-BÖGER, SM; SZUBA, A; TSAO, PS; CHAN, JR; TANGPHAO, O et al.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98. 1842–1847 (1998).
20. BÖGER, RH; SULLIVAN, LM; SCHWEDHELM, E; WANG, TJ; MAAS, R; BENJAMIN, EJ et al.: Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 119. 1592–1600 (2009).
21. BOGLE, RG; MACALLISTER, RJ; WHITLEY, GS; VALLANCE, P: Induction of NG-monomethyl-L-arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am. J. Physiol.* 269. C750-6 (1995).
22. BOLLMANN, A; HUSSER, D; CANNOM, DS: Antiarrhythmic drugs in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 5. 371–378 (2005).
23. BRAUNWALD, E: Biomarkers in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 358. 2148–2159 (2008).
24. BRONZWAER, JGF; HEYMES, C; VISSER, CA; PAULUS, WJ: Myocardial fibrosis blunts nitric oxide synthase-related preload reserve in human dilated cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284. H10-6 (2003).
25. BRUNINI, T; MOSS, M; SIQUEIRA, M; MEIRELLES, L; ROZENTUL, A; MANN, G et al.: Inhibition of l-arginine transport in platelets by asymmetric dimethylarginine and N-monomethyl-l-arginine: effects of arterial hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 31. 738–740 (2004).
26. BUXTON, A; LEE, K; HAFLEY, G; PIRES, L; FISHER, J; GOLD, M et al.: Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50. 1150–1157 (2007).
27. BUXTON, AE; LEE, KL; FISHER, JD; JOSEPHSON, ME; PRYSTOWSKY, EN; HAFLEY, G: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multi-center Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 341. 1882–1890 (1999).

28. CAMERON, JS; MYERBURG, RJ; WONG, SS; GAIDE, MS; EPSTEIN, K; ALVAREZ, TR et al.: Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2. 481–487 (1983).
29. CARDOUNEL, AJ; CUI, H; SAMOUILOV, A; JOHNSON, W; KEARNS, P; TSAI, A et al.: Evidence for the pathophysiological role of endogenous methylarginines in regulation of endothelial NO production and vascular function. *J. Biol. Chem.* 282. 879–887 (2007).
30. CEVIK, C; PEREZ-VERDIA, A; NUGENT, K: Implantable cardioverter defibrillators and their role in heart failure progression. *Europace* 11. 710–715 (2009).
31. CHEN, Y; LI, Y; ZHANG, P; TRAVERSE, JH; HOU, M; XU, X et al.: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase and endothelial dysfunction in failing hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289. H2212-9 (2005).
32. CHERTOW, GM; NORMAND, SL; SILVA, LR; MCNEIL, BJ: Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am. J. Kidney Dis.* 35. 1044–1051 (2000).
33. CHOW, T; KEREIAKES, DJ; ONUFER, J; WOELFEL, A; GURSOY, S; PETERSON, BJ et al.: Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52. 1607–1615 (2008).
34. CONNOLLY, SJ; GENT, M; ROBERTS, RS; DORIAN, P; ROY, D; SHELDON, RS et al.: Canadian implantable defibrillator study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101. 1297–1302 (2000).
35. COOKE, JP: Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 109. 1813–1818 (2004).
36. CORRETTI, M; ANDERSON, T; BENJAMIN, E; CELERMAJER, D; CHARBONNEAU, F; CREAGER, M et al.: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39. 257–265 (2002).
37. CUCULICH, PS; SÁNCHEZ, JM; KERZNER, R; GREENBERG, SL; SENGUPTA, J; CHEN, J et al.: Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 30. 207–213 (2007).
38. DAUBERT, JP; ZAREBA, W; HALL, WJ; SCHUGER, C; CORSELLO, A; LEON, AR et al.: Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47. 98–107 (2006).
39. DHAR, R; ALSHEIKH-ALI, AA; ESTES, NAM; MOSS, AJ; ZAREBA, W; DAUBERT, JP et al.: Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *Heart Rhythm* 5. 807–813 (2008).
40. DOYLE, MP; HOEKSTRA, JW: Oxidation of nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. *J. Inorg. Biochem.* 14. 351–358 (1981).
41. DRECHSLER, C; MEINITZER, A; PILZ, S; KRANE, V; TOMASCHITZ, A; RITZ, E et al.: Homoarginine, heart failure, and sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur. J. Heart Fail.* 13. 852–859 (2011).

42. DÜCKELMANN, C; MITTERMAYER, F; HAIDER, DG; ALTENBERGER, J; EICHINGER, J; WOLZT, M: Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27. 2037–2042 (2007).
43. DUFLOU, J; VIRMANI, R; RABIN, I; BURKE, A; FARB, A; SMIALEK, J: Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am. Heart J.* 130. 306–313 (1995).
44. ECHT, DS; LIEBSON, PR; MITCHELL, LB; PETERS, RW; OBIAS-MANNO, D; BARKER, AH et al.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.* 324. 781–788 (1991).
45. ELAHI, M; ASOPA, S; MATATA, B: NO-cGMP and TNF-alpha counter regulatory system in blood: understanding the mechanisms leading to myocardial dysfunction and failure. *Biochim. Biophys. Acta.* 1772. 5–14 (2007).
46. ELLENBOGEN, KA; LEVINE, JH; BERGER, RD; DAUBERT, JP; WINTERS, SL; GREENSTEIN, E et al.: Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 113. 776–782 (2006).
47. ELSTER, SK; BRAUNWALD, E; WOOD, HF: A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 51. 533–541 (1956).
48. ELVAN, A; RUBART, M; ZIPES, DP: NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. *Am. J. Physiol.* 272. H263-71 (1997).
49. FARD, A; TUCK, CH; DONIS, JA; SCIACCA, R; DI TULLIO, MR; WU, HD et al.: 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. 2039–2044 (2000).
50. FENG, Q; FORTIN, AJ; LU, X; ARNOLD, JM; ARNOLD, O: Effects of L-arginine on endothelial and cardiac function in rats with heart failure. *Eur. J. Pharmacol.* 376. 37–44 (1999).
51. FENG, Q; LU, X; FORTIN, AJ; PETERSSON, A; HEDNER, T; KLINE, RL; ARNOLD, JM: Elevation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc. Res.* 37. 667–675 (1998).
52. FOLEY, PWX; STEGEMANN, B; NG, K; RAMACHANDRAN, S; PROUDLER, A; FRENNEAUX, MP et al.: Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 30. 2749–2757 (2009).
53. FRANZ, MR; CIMA, R; WANG, D; PROFITT, D; KURZ, R: Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation* 86. 968–978 (1992).
54. FREEDMAN, JE; SAUTER, R; BATTINELLI, EM; AULT, K; KNOWLES, C; HUANG, PL; LOSCALZO, J: Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circ. Res.* 84. 1416–1421(1999).
55. FURCHGOTT, RF: The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 276. 1186–1188 (1996).
56. FURCHGOTT, RF; VANHOUTTE, PM: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 3. 2007–2018 (1989).
57. FURCHGOTT, RF; ZAWADZKI, JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288. 373–376 (1980).

58. GALANTE, O; AMIT, G; ZAHGER, D; WAGSHAL, A; ILIA, R; KATZ, A: B-type natriuretic peptide levels stratify the risk for arrhythmia among implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin. Cardiol.* 31. 586–589 (2008).
59. GAO, G; AN XIE; HUANG, S; ZHOU, A; ZHANG, J; HERMAN, AM et al.: Role of RBM25/LUC7L3 in abnormal cardiac sodium channel splicing regulation in human heart failure. *Circulation* 124. 1124–1131 (2011).
60. GOLDBERGER, J; BUXTON, A; CAIN, M; COSTANTINI, O; EXNER, D; KNIGHT, B et al.: Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation* 123. 2423–2430 (2011).
61. GOLDBERGER, JJ; CAIN, ME; HOHNLOSER, SH; KADISH, AH; KNIGHT, BP; LAUER, MS et al.: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 118. 1497–1518 (2008).
62. GOLDENBERG, I; MOSS, AJ; MCNITT, S; ZAREBA, W; ANDREWS, ML; HALL, WJ et al.: Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 98. 485–490 (2006).
63. GOLDENBERG, I; VYAS, AK; HALL, WJ; MOSS, AJ; WANG, H; HE, H et al.: Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51. 288–296 (2008).
64. GORGELS, APM; GIJSBERS, C; VREEDE-SWAGEMAKERS, J DE; LOUSBERG, A; WELLENS, HJJ: Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur. Heart J.* 24. 1204–1209 (2003).
65. GUAZZI, M; VICENZI, M; ARENA, R; GUAZZI, M: PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ. Heart Fail.* 4. 8–17 (2011).
66. HABIB, F; DUTKA, D; CROSSMAN, D; OAKLEY, CM; CLELAND, JG: Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter-regulatory vasodilator mechanism? *Lancet* 344. 371–373 (1994).
67. HABIB, FM; SPRINGALL, DR; DAVIES, GJ; OAKLEY, CM; YACOUB, MH; POLAK, JM: Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 347. 1151–1155 (1996).
68. HAUGAA, KH; EDVARSDEN, T; AMLIE, JP: Prediction of life-threatening arrhythmias--still an unresolved problem. *Cardiology* 118. 129–137 (2011).
69. HAYWOOD, GA; TSAO, PS; LEYEN, HE VON DER; MANN, MJ; KEELING, PJ; TRINDADE, PT et al.: Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 93. 1087–1094 (1996).
70. HEITZER, T; BALDUS, S; KODOLITSCH, Y VON; RUDOLPH, V; MEINERTZ, T: Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25. 1174–1179 (2005).

71. HOHNLOSER, S; KUCK, K; DORIAN, P; ROBERTS, R; HAMPTON, J; HATALA, R et al.: Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 351. 2481–2488 (2004).
72. HOLDEN, DP; FICKLING, SA; WHITLEY, GS; NUSSEY, SS: Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178. 551–556 (1998).
73. HUIKURI, HV; CASTELLANOS, A; MYERBURG, RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 345. 1473–1482 (2001).
74. HUNT, PJ; YANDLE, TG; NICHOLLS, MG; RICHARDS, AM; ESPINER, EA: The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 214. 1175–1183 (1995).
75. IGNARRO, LJ; BUGA, GM; WOOD, KS; BYRNS, RE; CHAUDHURI, G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 84. 9265–9269 (1987).
76. ILES, L; PFLUGER, H; LEFKOVITS, L; BUTLER, MJ; KISTLER, PM; KAYE, DM; TAYLOR, AJ: Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57. 821–828 (2011).
77. ITO, A; TSAO, PS; ADIMOOLAM, S; KIMOTO, M; OGAWA, T; COOKE, JP: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 99. 3092–3095 (1999).
78. JANSSENS, S; POKREISZ, P; SCHOONJANS, L; PELLENS, M; VERMEERSCH, P; TJWA, M et al.: Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 improves left ventricular performance and reduces compensatory hypertrophy after myocardial infarction. *Circ. Res.* 94. 1256–1262 (2004).
79. JEONG, E; LIU, M; STURDY, M; GAO, G; SOVARI, AA; DUDLEY, SC: Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *Journal of molecular and cellular cardiology* (2011). Epub ahead of print.
80. JONES, SP; GREER, JJM; VAN HAPEREN, R; DUNCKER, DJ; CROM, R DE; LEFER, DJ: Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100. 4891–4896 (2003).
81. JULIAN, DG; CAMM, AJ; FRANGIN, G; JANSE, MJ; MUNOZ, A; SCHWARTZ, PJ; SIMON, P: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 349. 667–674 (1997).
82. KADISH, A; DYER, A; DAUBERT, JP; QUIGG, R; ESTES, NAM; ANDERSON, KP et al.: Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 350. 2151–2158 (2004).
83. KAKIMOTO, Y; AKAZAWA, S: Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethylarginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J. Biol. Chem.* 245. 5751–5758 (1970).
84. KANNEL, WB; THOMAS, HE: Sudden coronary death: the Framingham Study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 382. 3–21 (1982).

85. KANNEL, WB; CUPPLES, LA; D'AGOSTINO, RB; STOKES, J: Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* 11. II45-50 (1988).
86. KATZ, SD; BIASUCCI, L; SABBA, C; STROM, JA; JONDEAU, G; GALVAO, M et al.: Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19. 918–925 (1992).
87. KATZ, SD; HRYNIEWICZ, K; HRILJAC, I; BALIDEMAJ, K; DIMAYUGA, C; HUDAIHED, A; YASSKIY, A: Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 111. 310–314 (2005).
88. KELLY, RA; BALLIGAND, JL; SMITH, TW: Nitric oxide and cardiac function. *Circ. Res.* 79. 363–380 (1996).
89. KELM, M; PREIK-STEINHOFF, H; PREIK, M; STRAUER, BE: Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine-NO pathway. *Cardiovasc. Res.* 41. 765–772 (1999).
90. KIELSTEIN, JT; BODE-BÖGER, SM; KLEIN, G; GRAF, S; HALLER, H; FLISER, D: Endogenous nitric oxide synthase inhibitors and renal perfusion in patients with heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.* 33. 370–375 (2003).
91. KIELSTEIN, JT; BÖGER, RH; BODE-BÖGER, SM; SCHÄFFER, J; BARBEY, M; KOCH, KM; FRÖLICH, JC: Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10. 594–600 (1999).
92. KIELSTEIN, JT; SALPETER, SR; BODE-BOEGER, SM; COOKE, JP; FLISER, D: Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21. 2446–2451 (2006).
93. KIM, H; JANUZZI, J: Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 123. 2015–2019 (2011).
94. KIMOTO, M; WHITLEY, GS; TSUJI, H; OGAWA, T: Detection of NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J. Biochem.* 117. 237–238 (1995).
95. KLEIN, HU: Pravention des plotzlichen Herztodes. *Internist* 47. 1042-9 (2006).
96. KLEINBONGARD, P; DEJAM, A; LAUER, T; RASSAF, T; SCHINDLER, A; PICKER, O et al.: Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic. Biol. Med.* 35. 790–796 (2003).
97. KØBER, L; BLOCH THOMSEN, PE; MØLLER, M; TORP-PEDERSEN, C; CARLSEN, J; SANDØE, E et al.: Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 356. 2052–2058 (2000).
98. KUBO, SH; RECTOR, TS; BANK, AJ; WILLIAMS, RE; HEIFETZ, SM: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 84. 1589–1596 (1991).
99. KUCK, KH; CAPPATO, R; SIEBELS, J; RÜPPEL, R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102. 748–754 (2000).

100. LAUER, T; PREIK, M; RASSAF, T; STRAUER, BE; DEUSSEN, A; FEELISCH, M; KELM, M: Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98. 12814–12819 (2001).
101. LEACH, IH; BLUNDELL, JW; ROWLEY, JM; TURNER, DR: Acute ischaemic lesions in death due to ischaemic heart disease. An autopsy study of 333 cases of out-of-hospital death. *Eur. Heart J.* 16. 1181–1185 (1995).
102. LEFER, AM; MA, XL: Decreased basal nitric oxide release in hypercholesterolemia increases neutrophil adherence to rabbit coronary artery endothelium. *Arterioscler. Thromb.* 13. 771–776 (1993).
103. LEFER, DJ; JONES, SP; GIROD, WG; BAINES, A; GRISHAM, MB; COCKRELL, AS et al.: Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase-deficient mice. *Am. J. Physiol.* 276. H1943-50 (1999).
104. LEIPER, J; VALLANCE, P: Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.* 43. 542–548 (1999).
105. LEVEY, AS; BOSCH, JP; LEWIS, JB; GREENE, T; ROGERS, N; ROTH, D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 130. 461–470 (1999).
106. LEVINE, B; KALMAN, J; MAYER, L; FILLIT, HM; PACKER, M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 323. 236–241(1990).
107. LIN, KY; ITO, A; ASAGAMI, T; TSAO, PS; ADIMOOLAM, S; KIMOTO, M et al.: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 106. 987–992 (2002).
108. LLOYD-JONES, D; ADAMS, RJ; BROWN, TM; CARNETHON, M; DAI, S; SIMONE, G DE et al.: Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the american heart association. *Circulation* 121. e46-e215 (2010).
109. LUNDBERG, JO; WEITZBERG, E; COLE, JA; BENJAMIN, N: Nitrate, bacteria and human health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2. 593–602 (2004).
110. LUNDMAN, P; ERIKSSON, MJ; STÜHLINGER, M; COOKE, JP; HAMSTEN, A; TORNVALL, P: Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38. 111–116 (2001).
111. LÜSCHER, TF; CREAGER, MA; BECKMAN, JA; COSENTINO, F: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 108. 1655–1661 (2003).
112. MARK, DB; NELSON, CL; ANSTROM, KJ; AL-KHATIB, SM; TSIATIS, AA; COWPER, PA et al.: Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 114. 135–142 (2006).
113. MARON, BJ; SHEN, WK; LINK, MS; EPSTEIN, AE; ALMQUIST, AK; DAUBERT, JP et al.: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 342. 365–373 (2000).
114. MARTENS-LOBENHOFFER, J; BODE-BÖGER, SM: Fast and efficient determination of arginine, symmetric dimethylarginine, and asymmetric dimethylarginine in biological fluids by hydro-

- philic-interaction liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 52. 488–493 (2006).
115. MASSION, PB; FERON, O; DESSY, C; BALLIGAND, J: Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ. Res.* 93. 388–398 (2003).
116. MEINITZER, A; KIELSTEIN, JT; PILZ, S; DRECHSLER, C; RITZ, E; BOEHM, BO et al.: Symmetrical and asymmetrical dimethylarginine as predictors for mortality in patients referred for coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Clin. Chem* 57. 112–121 (2011).
117. MEINITZER, A; SEELHORST, U; WELLNITZ, B; HALWACHS-BAUMANN, G; BOEHM, BO; WINKELMANN, BR; MÄRZ, W: 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. 273–283 (2007).
118. MENDES-RIBEIRO, AC; MANN, GE; MEIRELLES, LR DE; MOSS, MB; MATSUURA, C; BRUNINI, TMC: The role of exercise on L-arginine nitric oxide pathway in chronic heart failure. *Open Biochem J.* 3. 55–65 (2009).
119. MIYAZAKI, H; MATSUOKA, H; COOKE, JP; USUI, M; UEDA, S; OKUDA, S; IMAIZUMI, T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99. 1141–1146 (1999).
120. MOHRI, M; EGASHIRA, K; TAGAWA, T; KUGA, T; TAGAWA, H; HARASAWA, Y et al.: Basal release of nitric oxide is decreased in the coronary circulation in patients with heart failure. *Hypertension* 30. 50–56 (1997).
121. MONCADA, S; PALMER, RM; HIGGS, EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 43. 109–142 (1991).
122. MOSS, AJ; GREENBERG, H; CASE, RB; ZAREBA, W; HALL, WJ; BROWN, MW et al.: Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 110. 3760–3765 (2004).
123. MOSS, AJ; HALL, WJ; CANNOM, DS; DAUBERT, JP; HIGGINS, SL; KLEIN, H et al.: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 335. 1933–1940 (1996).
124. MOSS, AJ; HALL, WJ; CANNOM, DS; KLEIN, H; BROWN, MW; DAUBERT, JP et al.: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 361. 1329–1338 (2009).
125. MOSS, AJ; ZAREBA, W; HALL, WJ; KLEIN, H; WILBER, DJ; CANNOM, DS et al.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 346. 877–883 (2002).
126. MOUNTANTONAKIS S; DEO R: Biomarkers in Atrial Fibrillation, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Cardiac Death. *Cardiovasc. Ther.* (2010). Epub ahead of print.
127. MUNGRUE, IN; GROS, R; YOU, X; PIRANI, A; AZAD, A; CSONT, T et al.: Cardiomyocyte overexpression of iNOS in mice results in peroxynitrite generation, heart block, and sudden death. *J. Clin. Invest.* 109. 735–743 (2002).

128. MURRAY-RUST, J; LEIPER, J; MCALISTER, M; PHELAN, J; TILLEY, S; SANTA MARIA, J et al.: Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat. Struct. Biol.* 8. 679–683 (2001).
129. MYERBURG, RJ: Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 12. 369–381 (2001).
130. MYERBURG, RJ; KESSLER, KM; CASTELLANOS, A: Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann. Intern. Med.* 119. 1187–1197 (1993).
131. NAPOLI, C; IGNARRO, LJ: Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 5. 88–97 (2001).
132. NATHAN, C; XIE, QW: Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 269. 13725–13728 (1994).
133. NICHOLLS, SJ; WANG, Z; KOETH, R; LEVISON, B; DELFRAINO, B; DZAVIK, V et al.: Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circulation* 116. 2315–2324 (2007).
134. NIJVELDT, RJ; TEERLINK, T; VAN DER HOVEN, B; SIROEN, MPC; KUIK, DJ; RAUWERDA, JA; VAN LEEUWEN, PAM: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin. Nutr.* 22. 23–30 (2003).
135. NODE, K; KITAKAZE, M; YOSHIHARA, F; SASAKI, T; KUZUYA, T; HORI, M: Increased cardiac levels of nitric oxide in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 86. 474–477 (2000).
136. O'DWYER, MJ; DEMPSEY, F; CROWLEY, V; KELLEHER, DP; MCMANUS, R; RYAN, T: Septic shock is correlated with asymmetrical dimethyl arginine levels, which may be influenced by a polymorphism in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase II gene: a prospective observational study. *Crit Care* 10. R139 (2006).
137. OGAWA, T; KIMOTO, M; SASAOKA, K: Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J. Biol. Chem.* 264. 10205–10209 (1989).
138. OKUTUCU, S; OTO, A: Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: Current perspectives. *Cardiol. J.* 17. 219–229 (2010).
139. PABLA, R; CURTIS, MJ: Endogenous protection against reperfusion-induced ventricular fibrillation: role of neuronal versus non-neuronal sources of nitric oxide and species dependence in the rat versus rabbit isolated heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 28. 2097–2110 (1996).
140. PASCUAL-FIGAL, DA; ORDOÑEZ-LLANOS, J; TORNEL, PL; VÁZQUEZ, R; PUIG, T; VALDÉS, M et al.: Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54. 2174–2179 (2009).
141. PAULUS, WJ; VANTRIMPONT, PJ; SHAH, AM: Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation* 89. 2070–2078 (1994).
142. PAULUS, WJ; VANTRIMPONT, PJ; SHAH, AM: Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 92. 2119–2126 (1995).

143. PIETRASIK, G; GOLDENBERG, I; MCNITT, S; MOSS, A; ZAREBA, W: Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18. 181–184 (2007).
144. PINSKY, DJ; PATTON, S; MESAROS, S; BROVKOVYCH, V; KUBASZEWSKI, E; GRUNFELD, S; MALINSKI, T: Mechanical transduction of nitric oxide synthesis in the beating heart. *Circ. Res.* 81. 372–379 (1997).
145. POOLE, JE; JOHNSON, GW; HELLKAMP, AS; ANDERSON, J; CALLANS, DJ; RAITT, MH et al.: Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 359. 1009–1017 (2008).
146. PRIORI, SG; ALIOT, E; BLØMSTROM-LUNDQVIST, C; BOSSAERT, L; BREITHARDT, G; BRUGADA, P et al.: Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace* 4. 3–18 (2002a).
147. PRIORI, SG; NAPOLITANO, C; GASPARINI, M; PAPPONE, C; DELLA BELLA, P; GIORDANO, U et al.: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 105 (11), S. 1342–1347 (2002b).
148. PRYOR, WA; LEMERCIER, JN; ZHANG, H; UPPU, RM; SQUADRITO, GL: The catalytic role of carbon dioxide in the decomposition of peroxynitrite. *Free Radic. Biol. Med.* 23. 331–338 (1997).
149. PULLAMSETTI, SS; SAVAL, R; SCHAEFER, MB; WILHELM, J; GHOFrani, HA; WEISSMANN, N et al.: cAMP phosphodiesterase inhibitors increases nitric oxide production by modulating dimethylarginine dimethylaminohydrolases. *Circulation* 123. 1194–1204 (2011).
150. RADOMSKI, MW; PALMER, RM; MONCADA, S: Modulation of platelet aggregation by an L-arginine-nitric oxide pathway. *Trends Pharmacol. Sci.* 12. 87–88 (1991).
151. RAVIELE, A; BONGIORNI, M; BRIGNOLE, M; CAPPATO, R; CAPUCCI, A; GAITA, F et al.: Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment. The BETA-blocker STRATEGY plus ICD trial. *Europace* 7. 327–337 (2005).
152. RAWAL, N; RAJPUROHIT, R; LISCHWE, MA; WILLIAMS, KR; PAIK, WK; KIM, S: Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1248. 11–18 (1995).
153. RHODES, P; LEONE, AM; FRANCIS, PL; STRUTHERS, AD; MONCADA, S; RHODES PM: The L-arginine:nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 209. 590–596 (1995).
154. RIDKER, PM: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103. 1813–1818 (2001).
155. SAITOH, M; OSANAI, T; KAMADA, T; MATSUNAGA, T; ISHIZAKA, H; HANADA, H; OKUMURA, K: High plasma level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels* 18. 177–182 (2003).
156. SAM, F; SAWYER, DB; XIE, Z; CHANG, DL; NGOY, S; BRENNER, DA et al.: Mice lacking inducible nitric oxide synthase have improved left ventricular contractile function and reduced apoptotic cell death late after myocardial infarction. *Circ. Res.* 89. 351–356 (2001).

157. SAVVIDOU, MD; HINGORANI, AD; TSIKAS, D; FRÖLICH, JC; VALLANCE, P; NICOLAIDES, KH: Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 361. 1511–1517 (2003).
158. SCHÄCHINGER, V; BRITTEN, MB; ZEIHNER, AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101. 1899–1906 (2000).
159. SCHERRER-CROSBIE, M; ULLRICH, R; BLOCH, KD; NAKAJIMA, H; NASSERI, B; ARETZ, HT et al.: Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 104. 1286–1291 (2001).
160. SCHNABEL, R; BLANKENBERG, S; LUBOS, E; LACKNER, KJ; RUPPRECHT, HJ; ESPINOLA-KLEIN, C et al.: Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ. Res.* 97. e53-9 (2005).
161. SCHULZE, F; CARTER, AM; SCHWEDHELM, E; AJJAN, R; MAAS, R; HOLTEN, R VON et al.: Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atherosclerosis* 208. 518–523 (2010).
162. SCOTT, PA; TOWNSEND, PA; NG, LL; ZEB, M; HARRIS, S; RODERICK, PJ et al.: Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of biomarkers. *Europace* 13. 1419–1427 (2011).
163. SEEGER, J; VOS, MA; FLEVARI, P; WILLEMS, R; SOHNS, C; VOLLMANN, D et al.: Rationale, objectives, and design of the EUTrigTreat clinical study: a prospective observational study for arrhythmia risk stratification and assessment of interrelationships among repolarization markers and genotype. *Europace* (2011). Epub ahead of print.
164. SHANG, LL; PFAHNL, AE; SANYAL, S; JIAO, Z; ALLEN, J; BANACH, K et al.: Human heart failure is associated with abnormal C-terminal splicing variants in the cardiac sodium channel. *Circ. Res* 101. 1146–1154 (2007).
165. SINGH, JP; HALL, WJ; MCNITT, S; WANG, H; DAUBERT, JP; ZAREBA, W et al.: Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J. Am. Coll. Cardiol* 46. 1712–1720 (2005).
166. SLIWA, K; WOODIWISS, A; KONE, VN; CANDY, G; BADENHORST, D; NORTON, G et al.: Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation* 109. 750–755 (2004).
167. SMITH, JA; SHAH, AM; LEWIS, MJ: Factors released from endocardium of the ferret and pig modulate myocardial contraction. *J. Physiol.* 439. 1–14 (1991).
168. SOURIJ, H; MEINITZER, A; PILZ, S; GRAMMER, T; WINKELMANN, B; BOEHM, B; MARZ, W: Arginine bioavailability ratios are associated with cardiovascular mortality in patients referred to coronary angiography. *Atherosclerosis* 218. 220–225 (2011).
169. STATHOPOULOS, PB; LU, X; SHEN, J; SCOTT, JA; HAMMOND, JR; MCCORMACK, DG et al.: Increased L-arginine uptake and inducible nitric oxide synthase activity in aortas of rats with heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280. H859-67 (2001).
170. STRICKBERGER, SA; HUMMEL, JD; BARTLETT, TG; FRUMIN, HI; SCHUGER, CD; BEAU, SL et al.: Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with

- nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41. 1707–1712 (2003).
171. STÜHLINGER, MC; TSAO, PS; HER, JH; KIMOTO, M; BALINT, RF; COOKE, JP: Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104. 2569–2575 (2001).
172. SURDACKI, A; NOWICKI, M; SANDMANN, J; TSIKAS, D; BOEGER, RH; BODE-BOEGER, SM et al.: Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 33. 652–658 (1999).
173. TAVERNIER, B; LI, JM; EL-OMAR, MM; LANONE, S; YANG, ZK; TRAYER, IP et al.: Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats. *FASEB J.* 15. 294–296 (2001).
174. TEERLINK, JR; CLOZEL, M; FISCHLI, W; CLOZEL, JP: Temporal evolution of endothelial dysfunction in a rat model of chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22. 615–620 (1993).
175. TOMITA, H; EGASHIRA, K; OHARA, Y; TAKEMOTO, M; KOYANAGI, M; KATOH, M et al.: Early induction of transforming growth factor-beta via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension* 32. 273–279 (1998).
176. TREASURE, CB; VITA, JA; COX, DA; FISH, RD; GORDON, JB; MUDGE, GH et al.: Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 81. 772–779 (1990).
177. TSIKAS, D: Simultaneous Derivatization and Quantification of the Nitric Oxide Metabolites Nitrite and Nitrate in Biological Fluids by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *Analytical chemistry* 72. 4064–4072 (2000).
178. USUI, M; MATSUOKA, H; MIYAZAKI, H; UEDA, S; OKUDA, S; IMAIZUMI, T: Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci.* 62. 2425–2430 (1998).
179. VALKONEN, VP; PÄIVÄ, H; SALONEN, JT; LAKKA, TA; LEHTIMÄKI, T; LAAKSO, J; LAAKSONEN, R: Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358. 2127–2128 (2001).
180. VALLANCE, P; LEONE, A; CALVER, A; COLLIER, J; MONCADA, S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339. 572–575 (1992).
181. VENUGOPAL, SK; DEVARAJ, S; JIALAL, I: Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 14. 33–37 (2005).
182. VERMA, A; KILICASLAN, F; MARTIN, DO; MINOR, S; STARLING, R; MARROUCHE, NF et al.: Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* 92. 190–195 (2006).
183. VISSER, M; PAULUS, WJ; VERMEULEN, MAR; RICHIR, MC; DAVIDS, M; WISSELINK, W et al.: The role of asymmetric dimethylarginine and arginine in the failing heart and its vasculature. *Eur. J. Heart Fail.* 12. 1274–1281 (2010).
184. VON HAEHLING, S; BODE-BOGER, SM; MARTENS-LOBENHOFFER, J; RAUCHHAUS, M; SCHEFOLD, JC; GENTH-ZOTZ, S et al.: Elevated levels of asymmetric dimethylarginine in chron-

- ic heart failure: a pathophysiologic link between oxygen radical load and impaired vasodilator capacity and the therapeutic effect of allopurinol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 88. 506–512 (2010).
185. WALDO, AL; CAMM, AJ; DERUYTER, H; FRIEDMAN, PL; MACNEIL, DJ; PAULS, JF et al.: Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol. Lancet* 348. 7–12 (1996).
186. WANG, Z; TAYLOR, LK; DENNEY, WD; HANSEN, DE: Initiation of ventricular extrasystoles by myocardial stretch in chronically dilated and failing canine left ventricle. *Circulation* 90. 2022–2031(1994).
187. WILSON TANG, WH; TONG, W; SHRESTHA, K; WANG, Z; LEVISON, BS; DELFRAINO, B et al.: Differential effects of arginine methylation on diastolic dysfunction and disease progression in patients with chronic systolic heart failure. *Eur. Heart J.* 29. 2506–2513 (2008).
188. WINLAW, DS; SMYTHE, GA; KEOGH, AM; SCHYVENS, CG; SPRATT, PM; MACDONALD, PS: Increased nitric oxide production in heart failure. *Lancet* 344. 373–374 (1994).
189. ZHU, WX; JOHNSON, SB; BRANDT, R; BURNETT, J; PACKER, DL: Impact of volume loading and load reduction on ventricular refractoriness and conduction properties in canine congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30. 825–833 (1997).
190. ZIPES, DP; WELLENS, HJ: Sudden cardiac death. *Circulation* 98. 2334–2351 (1998).
191. ZIPES, DP; CAMM, AJ; BORGGREFE, M; BUXTON, AE; CHAITMAN, B; FROMER, M et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J. Am. Coll. Cardiol.* 48. e247-346 (2006).
192. ZOCCALI, C; BODE-BÖGER, S; MALLAMACI, F; BENEDETTO, F; TRIPEPI, G; MALATINO, L et al.: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358. 2113–2117 (2001).
193. ZOCCALI, C; MALLAMACI, F; MAAS, R; BENEDETTO, FA; TRIPEPI, G; MALATINO, LS et al.: Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 62. 339–345 (2002).
194. ZWANZIGER, J; HALL, WJ; DICK, AW; ZHAO, H; MUSHLIN, AI; HAHN, RM et al.: The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47. 2310–2318 (2006).

Supplements von Journals

195. LEHMANN HI, WOLKE C, MALENKE W, HAMMWÖHNER M, RÖHL FW, BUKOWSKA A, LENDECKEL U, GOETTE A: Enzymatic activity of DPIV and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) proteases as predictors for appropriate ICD intervention in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 57:78. (2011).

Monographien

196. BALLIGAND, JL, CANNON PJ: Nitric Oxide and Cardiomyocyte Function. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 153–177. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).
197. DILLON, GA: Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 207–227. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).
198. FEI L, ZIPES DP: Nitric Oxide in Cardiac Electrophysiology. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 191–205. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).
199. FERON O, MICHEL T: Cell and Molecular Biology of Nitric Oxide Synthases. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 11–33. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).
200. HEYDRICK S: Cellular Signal Transduction and Nitric Oxide. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 33–50. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).
201. LOSCALZO J: The Biological Chemistry of Nitric oxide. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 3–11. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).
202. MYERBURG, RJ; CASTELLANOS, A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: BRAUNWALD E, (ed.): Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. pp. 742–779 (1997).
203. SAWYER DB, COLUCCI WS: Myocardial Nitric oxide in Heart Failure. In: LOSCALZO J, VITA JA, (eds.): Nitric Oxide and the Cardiovascular System. pp. 309–321. Humana Press Tatowa, New Jersey (2000).

DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Andreas Götte für die Vergabe des Themas dieser Arbeit und seine unermüdliche Unterstützung während der gesamten vergangenen vier Jahre.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Professor Dr. med. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger sowie Herrn Dr. rer. nat. Jens Martens-Lobenhoffer für die Kooperation bei der Messung der zahlreichen Proben bedanken. Frau Dr. rer. nat. Alicja Bukowska sei herzlich für die Hilfe bei der Probenasservierung gedankt.

Herrn Dr. med. Matthias Hammwöhner danke ich herzlich für seine Unterstützung bei der Arbeit in der Klinik und dem Beantworten zahlreicher Fragen. Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Ali Ghanem, Schwester Marlen und Schwester Ines sowie allen weiteren Mitarbeitern der ICD-Ambulanz, die mir während der langen Zeit der Patientenrekrutierung mit vielen guten Ratschlägen zur Seite gestanden haben.

Weiterhin möchte ich auch Herrn Dr. rer. nat. Friedrich-Wilhelm Röhl vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik herzlich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit danken.

Für vielfältige Unterstützung im Rahmen meines Studiums möchte ich mich ausgesprochen herzlich bei Herrn Professor em. Dr. med. Helmut U. Klein bedanken.

Abschließend geht ein ganz besonderes Dankeschön an meine Eltern, Großeltern, Brüder und Freunde für die dauerhafte und liebevolle Begleitung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit und des gesamten Studiums.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als Prädiktor adäquater
ICD-Intervention bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter
linksventrikulärer Ejektionsfraktion“**

in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Andreas Götte sowie Frau Professor Dr. med. Dr. h.c. Stefanie Bode-Böger ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, im Januar 2012

HIL

Helge Immo Lehmann

DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES

Persönliche Daten

Name	Helge Immo Lehmann
E-Mail	helge.i.lehmann@gmail.com
Geburtstag und -ort	2. April 1986 in Braunschweig
Eltern	Dr. phil. habil. Christine Lehmann Dr. phil. Michael Linke

Schul- & universitäre Bildung

1996-2005	Integrierte Gesamtschule Franzshes Feld in Braunschweig, allgemeine Hochschulreife – Abitur.
10/2005-10/2010	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Aufhalten an der Universitätsklinik Rennes (Prof. P. Mabo), Rennes, Frankreich sowie ‚Maine Medical Center‘, Portland, ME, USA.
08/2010-07/2011	Praktisches Jahr Innere Medizin: Good Samaritan Hospital, Los Angeles, CA, USA, unter Supervision von Dr. David S. Cannom. Chirurgie: Kansas University Medical Center, Kansas-City, KS, USA. Neurologie: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
10/2011	2. Ärztliche Prüfung; Note 1,5
Ab 03/2012	zweijährige Forschungstätigkeit – research Fellowship kardiale Elektrophysiologie, Mayo Clinic Rochester, MN, USA.

Zertifikate & Zusatzqualifikation

EKG-Training	2008, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Prof. Dr. med. Ch. Geller und 2010-2011 Prof. Dr. med. RC. Braun-Dullaues/Dr. med. S. Said.
Clinical ward rounds	2008, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Prof. Dr. med J. Bohlender.
Excelkurs für Mediziner	2009, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
SPSS für Mediziner	2009, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Dr. rer. nat. FW. Röhl.
Foundations of Cardiac electrophysiology	2010, zweitägiger Kurs an der University of Vermont, Dr. Peter S. Spector, Burlington, VT, USA.

Stipendien & Preise

2010	Fahrtkostenzuschuss für die Ableistung des Praktischen Jahres in den USA (vergeben über die BVMD).
12/2010 – 04/2011	DAAD: ISAP-Stipendium für „Studienaufenthalt in Übersee“.
07/2011	Gewinner des internetbasierten EKG-Kurses der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Mitgliedschaften

seit 2007	IPPNW-Deutschland
seit 2012	Affiliate Member Heart Rhythm Society
seit 2012	American Heart Association

H/L

Helge Immo Lehmann

ANLAGE – PUBLIKATIONSLISTE

Publikation der Dissertationsschrift:

LEHMANN HI, GOETTE A, MARTENS-LOBENHOFFER J, HAMMWÖHNER M, RÖHL FW, BUKOWSKA A, GHANEM A, KLEIN HU, BODE-BÖGER SM: Asymmetric dimethylarginine predicts appropriate implantable cardioverter-defibrillator intervention in patients with left ventricular dysfunction. *Europace* 13. 1428-35 (2011).

Eingereichte Manuskripte:

LEHMANN HI, WOLKE C, MALENKE W, RÖHL FW, HAMMWÖHNER M, BUKOWSKA A, LENDECKEL U, GOETTE A: Enzymatic activity of DPIV and renin-angiotensin-system (RAS) proteases in patients with left ventricular dysfunction and primary prevention implantable cardioverter/defibrillator (ICD). Eingereicht beim *International Journal of Cardiology* (12/2011).

Manuskripte in Vorbereitung:

LEHMANN HI, GOETTE A: Biomarkers in Cardiac Arrhythmias. In Vorbereitung für *EP/EURO-PACE* (vorrassichtlich 02/2012).

LEHMANN HI, MELTENDORF U, GHANEM A, SCHULZE-BAHR E, KLEIN HU: Characterization of a new SCN5A-Mutation (R222G) in a German family with permanent atrial-standstill (PAS). In Vorbereitung für das *Journal der Heart Rhythm Society (HRS)* (vorrassichtlich 02/2012).

Abstracts/Kongresspräsentationen:

Vorträge

GOETTE A, LEHMANN HI, MARTENS-LOBENHOFFER J, HAMMWÖHNER M, RÖHL FW, BUKOWSKA A, BODE-BÖGER SM: Asymmetrisches Dimethylarginin als Prädiktor adäquater ICD-Schocks bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Clin Res Cardiol* 99. Suppl 1. 2010. V1216.

Posterpräsentationen

GOETTE A, LEHMANN HI, MARTENS-LOBENHOFFER J, HAMMWÖHNER M, RÖHL FW, BUKOWSKA A, BODE-BÖGER SM: Asymmetric Dimethylarginine predicts appropriate Implanted Cardioverter Defibrillator (ICD) therapy in patients with severe left ventricular dysfunction. *American Heart Association (AHA) Scientific Sessions. Circulation* 2010. 122:A8816.

LEHMANN HI, GOETTE A, MARTENS-LOBENHOFFER J, HAMMWÖHNER M, RÖHL FW, BUKOWSKA A, BODE-BÖGER SM: Arginine/asymmetric dimethylarginine ratio as a novel prognostic marker in ICD patients. *European Society of Cardiology (ESC). Cardiovascular Research* 2011. 87. Suppl 1. S.104.

LEHMANN HI, WOLKE C, MALENKE W, HAMMWÖHNER M, RÖHL FW, BUKOWSKA A, LENDECKEL U, GOETTE A: Enzymatic activity of DPIV and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) proteases as predictors for appropriate ICD intervention in patients with left ventricular dysfunction. *American College of Cardiology. JACC* 2011; 57:78.