



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit und
Asymmetrisches Di-Methyl-Arginin (ADMA)

Verfasserin

Mag.rer.nat. Tanja Braunsteiner-Dusika

Angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, im Jänner 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 091 481

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt: Sportwissenschaft

Betreuer: Ao.Univ.-Prof.Doiz.Dr. Cem Ekmekcioglu

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Tanja Braunsteiner-Dusika
Geburtsdatum	18.4.1967
Geburtsort	Wien
Nationalität	Österreich

Schulbildung

1973-1975	2 Jahre Volksschule Kritzendorf
1975-1977	2 Jahre Volksschule Hausmening
1977-1985	8 Jahre BG Amstetten
06/1985	Matura
10/1985-03/1989	Studium Humanmedizin
10/1989-04/1991	Studium Anglistik und Amerikanistik
03/1986-06/1996	Studium Sportwissenschaften
06/1996	Studienabschluss Sportwissenschaften
Seit 10/2006	Doktoratsstudium Sportwissenschaften

Berufliche Tätigkeit

Seit 07/1993	Sportwissenschaftlerin in der Privatklinik Döbling/Wien
--------------	--

Hobbys

Wandern, Mountainbiken, Joggen, Schifahren und
Schitourengehen, Lesen, Theater

“What really makes science grow is new ideas, including false ideas”

Sir Karl Popper, 1963

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	1
1 Einleitung	2
1.1 Einführung	2
1.2 Geschichtlicher Überblick	2
1.3 Die Bedeutung von Endothel und Stickstoffmonoxid	5
1.4 Definition von ADMA	8
1.5 Biochemie und Biosynthese	8
1.6 Metabolismus von ADMA	11
1.7 Die pathophysiologischen Auswirkungen von ADMA	11
1.7.1 Koronare Herzkrankheit.....	14
1.7.1.1 Ätiologie und Pathogenese.....	16
1.7.1.2 Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	19
1.7.2 Atherosklerose.....	21
1.7.3 Hypercholesterinämie.....	21
1.7.4 Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom.....	23
1.7.5 Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie.....	24
1.7.6 Oxidativer Stress.....	25
1.7.7 Sonstige pathophysiologische Auswirkungen.....	25
1.8 Hypothesenerstellung	28
2 Methodik	31
2.1 Theoretische Grundlagen	31
2.2 Messmethoden und Messgrößen	32
2.3 Kriterien der Probanden- und Probandinnenauswahl	35
2.3.1 Einschlusskriterien.....	35
2.3.2 Ausschlusskriterien.....	36
2.3.3 Kontraindikationen.....	36
2.4 Vorbereitungsphase	36

2.5 Testphase	38
2.5.1 Belastungsprofil	38
2.5.2 Abbruchkriterien	39
2.5.3 Belastungs-EKG	40
2.5.4 Ausbelastungskriterien	40
2.5.5 Zielsetzung	42
2.6 Bestimmung des ADMA-Gehalts im Blutserum.....	42
2.6.1 ADMA Normwerte	44
2.7 Erstellung der Datensätze.....	44
2.7.1 Rohdaten.....	44
2.7.2 Studiensample	44
2.7.3 Teildatensätze.....	45
2.7.4 Aufteilung der Variablen	45
3 Ergebnisse	46
3.1 Deskriptive Statistik	46
3.1.1 Univariat.....	46
3.1.1.1 Nominale Variablen.....	46
3.1.1.2 Metrische Variablen:.....	49
3.1.2. Bivariat	56
3.1.2.1 Nominal/Nominal.....	56
3.1.2.2 Nominal/Metrisch	57
3.1.2.3 Metrisch/Metrisch	60
3.1.2.4 Korrelationen	66
3.2 Induktive Statistik	69
3.2.1 ADMA-Adjustierung	69
3.2.2 relCRF-Adjustierung	71
3.2.3 ADMA und Leistungsfähigkeit.....	73
4 Diskussion	76
4.1 Datenerhebung.....	77
4.2 Hypothese und Selektion.....	77
4.2.1 Physiologische Parameter	80
4.2.2 Stress und Ernährung.....	82
4.2.2.1 Herzratenvariabilität	83
4.3 Metabolisches Syndrom (MTS)	85

4.4 Schlussfolgerung	89
Zusammenfassung	90
Summary.....	91
Literaturverzeichnis	92
Tabellenverzeichnis	104
Abbildungsverzeichnis	105
Anhang	107
Erklärung	130

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Valentin Leibetseder für die Bereitstellung des Themas und für seine organisatorische Hilfe und fachkompetente Unterstützung. Er war zudem als Leistungsphysiologe bei der Durchführung der Spiroergometrien sowie Probandinnen- und Probandenbetreuung maßgeblich beteiligt.

Weiters möchte ich mich auch bei Herrn Univ. Prof. Dr. Cem Ekmekcioglu für die Betreuung bedanken sowie bei Herrn Univ. Prof. Dr. Otto Scheiner für sein Einverständnis zu dieser Studie und die Unterstützung durch das Physiologische Institut Wien.

Besonders verbunden bin ich den beiden medizinischen Assistentinnen des Physiologischen Instituts in Wien, Susanne Humpeler und Brigitte Schweiger, die mir bei der Bestimmung der ADMA-Werte im medizinischen Labor des Physiologischen Instituts eine unentbehrliche Hilfe waren.

Außerdem ist es mir ein Anliegen, Herrn Lorenz Dolanski-Agamanoukjan für seine hilfreichen statistischen Ratschläge bei der Bearbeitung und Strukturierung der umfangreichen Daten zu danken.

Mein Dank gilt auch meinem Chef, Herrn Prim. Dr. Thomas Schartelmüller sowie dem ärztlichen Leiter der Privatklinik Döbling, Herrn Univ. Prof. Dr. Christian Kainz, die es mir ermöglichten, durch ihre Zustimmung zu meiner Bildungskarenz diese Arbeit schreiben zu können.

Ein herzliches Dankeschön auch an alle Probandinnen und Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Ohne sie wäre eine Durchführung nicht möglich gewesen. Vielen Dank auch an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie Kolleginnen und Kollegen, die durch ihre Unterstützung und Teilnahme an dieser Studie zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Letztendlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihr Verständnis und ihre Geduld ausdrücklich danken.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Herz-Kreislauf Erkrankungen gehören neben Krebs zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität weltweit. Nach Berechnungen des Centers for Disease Control and Prevention, CDC, versterben beispielsweise an der koronaren Herzkrankheit (KHK) jedes Jahr 7 Millionen Menschen. Vielfach beteiligt an der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen in Assoziation mit zahlreichen Krankheitsbildern sind Störungen der Gefäßfunktion in Form von vaskulär inflammatorischen Mechanismen, die sich auf Struktur und humorale Integrität der Gefäßwand auswirken sowie atherosklerotische Prozesse, welche ischämische und thromboembolische Komplikationen verursachen können (Klinke 2009). In diesem Zusammenhang wird die Rolle von ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin), 1992 erstmals beschrieben, als prognostischer Marker bei vaskulären Erkrankungen sowie zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos in der klinischen Diagnostik immer mehr von maßgebender Bedeutung. Die Anzahl klinischer Studien, in denen ein statistisch signifikanter und von anderen Risikomarkern unabhängiger Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA-Spiegeln und dem Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse oder der Gesamtmortalität beobachtet werden kann, nimmt stetig zu (Thomas, Cambou et al. 2006).

1.2 Geschichtlicher Überblick

Das Herz-Kreislauf-System wurde erstmals im Jahr 1628 von dem englischen Arzt William Harvey beschrieben (*“Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus”*) und ist seitdem ständiger Fokus wissenschaftlicher Forschung (Töply R. Rr; Barth 1910; Klinke 2009).

Im Jahr 1929 wurde das Endothel entdeckt, das die Grenze zwischen dem Lumen und der vaskulären Media bildet und ursprünglich für eine funktionslose Zellreihe gehalten wurde (Schwarzacher 2002). Das wachsende Verständnis der dem Atherogenese-Prozess zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen hat zu der Erkenntnis geführt, dass das Gefäßendothel eine Schlüsselrolle bei den frühen funktionellen

Veränderungen der Gefäßwand spielt, die letztlich zur Bildung atherosklerotischer Plaques führen.

Die Existenz einer Methylgruppe am terminalen Stickstoff des Arginins konnte bereits im Jahr 1967 das erste Mal durch Paik et Kim nachgewiesen werden (Paik and Kim 1967), und in weiterer Folge publizierten Kakimoto und Akazawa im Jahr 1970, lange vor der Entdeckung von Stickstoffmonoxid (NO), die Isolierung von ADMA aus dem menschlichen Urin (Kakimoto 1970). Frühe Untersuchungen des Mechanismus der Argininmethylierung wurden bereits 1977 von Lee et al. durchgeführt, wobei der genaue molekulare Ablauf allerdings bis heute noch nicht bis ins letzte Detail geklärt ist (Lee, Kim et al. 1977).

Im Jahre 1980 stellten Robert Furchgott und seine Mitarbeiter in ihrem Experiment fest, dass Endothelzellen einen löslichen, übertragbaren "Faktor" sezernieren, der in weiterer Folge als Stickstoffmonoxid identifiziert wurde und der eine Gefäßrelaxation hervorruft.

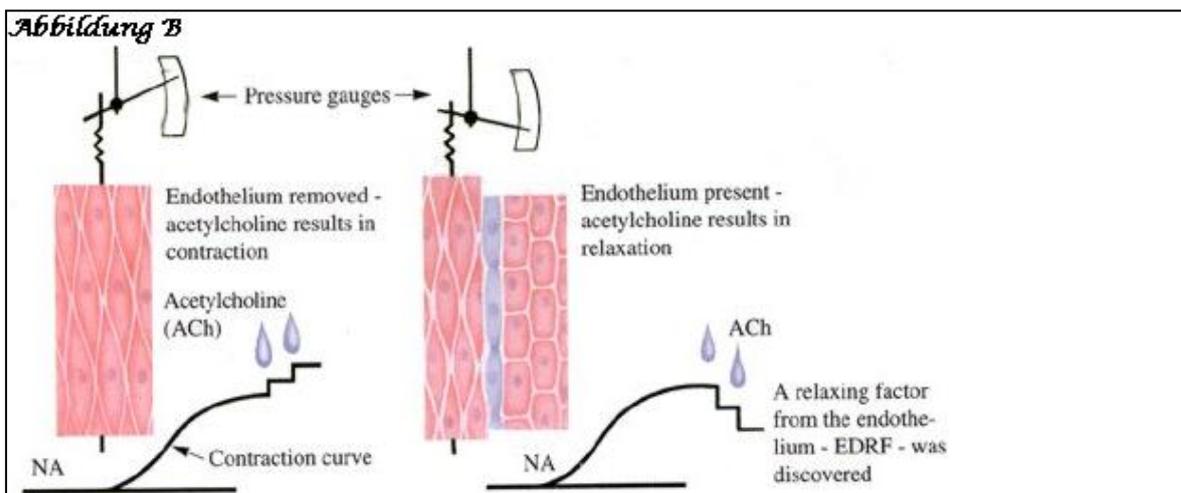
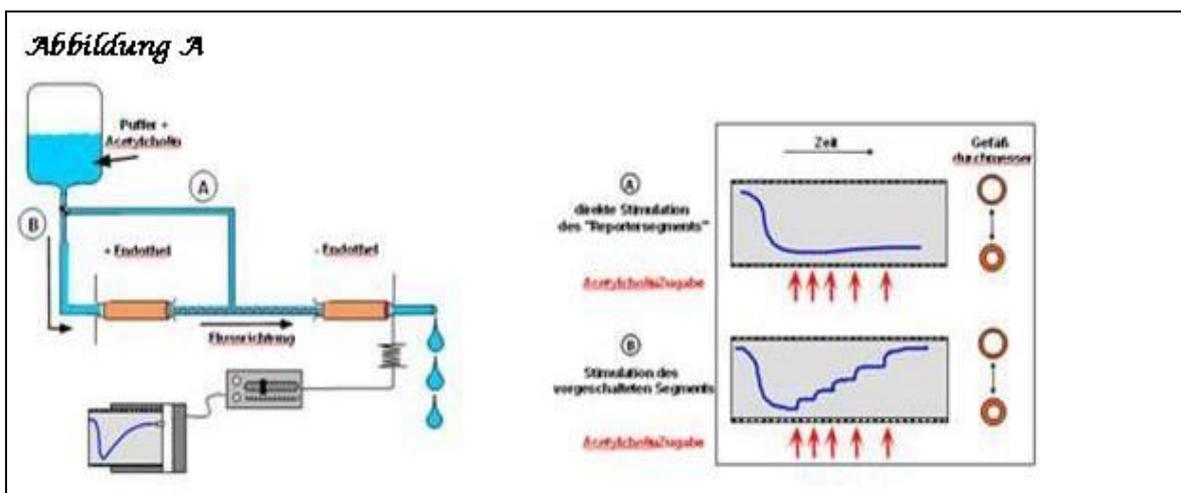


Abb. 1: Experimente von Furchgott et al. 1980

Dieses in Abbildung 1 in Abschnitt A und B dargestellte wegweisende Experiment, wofür sie 18 Jahre später mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden, zeigte erstmals, dass eine Stimulation des linken endotheltragenden Gefäßrings mit Acetylcholin zur Freisetzung von NO führt, welches im rechten Gefäßring, von dem das Endothel mechanisch entfernt wurde, eine Relaxation auslöst. Bei einer Stimulation des rechten, endothelfreien Gefäßrings wird dagegen eine Vasokonstriktion hervorgerufen (Furchgott et al. 1980). Auch Ignarro et al. konnten in ihren beiden Studien 1986 auf die gefäßerweiternde Funktion von NO hinweisen (Ignarro, Buga et al. 1987). Die Funktion der Endothelzellen wird wesentlich von biomechanischen Faktoren beeinflusst. Forschungen der letzten Jahre haben deutlich gezeigt, dass bereits eine geringe Beeinträchtigung der endothelialen Funktion Krankheitsprozesse wie Atherosklerose initiieren und auch fördern kann (Furchgott 1993; Furchgott 1999; Schwarzacher 2002). Im Jahr 1992 postulierten Patrick Vallance und seine Mitarbeiter erstmals, dass Substanzen, die eine hohe Strukturähnlichkeit mit L-Arginin haben, aber ein oder zwei zusätzliche Methylgruppen tragen, die NO-Synthese hemmen. Diese Substanzen, in der folgenden Abbildung biochemisch dargestellt, die entsprechend als Mono- (eine Methylgruppe) oder Dimethylarginin (zwei Methylgruppen) bezeichnet werden, sind als endogene Substanzen im menschlichen Blutplasma und Urin nachweisbar. Vallance et al. beschrieben asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als den Vertreter aus dieser Substanzgruppe, der in den höchsten Konzentrationen nachweisbar war, und konnten zeigen, dass diese Substanz nach ihrer Isolation aus humanem Urin in vitro zu einer signifikanten und konzentrationsabhängigen Hemmung der NO-Bildung führt. Im Gegensatz zu ADMA bewirkt sein Isomeres, symmetrisches Dimethylarginin (SDMA), keine Hemmung der NO Synthese (Vallance, Leone et al. 1992).

Sowohl ADMA als auch SDMA werden über die Nieren ausgeschieden. In den ersten Studien von Vallance et al. wurde berichtet, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz signifikant höhere Dimethylarginin Konzentrationen aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Folglich werden die ADMA-Konzentrationen wesentlich von der Nieren- und Leberfunktion bestimmt. Die wichtige Rolle der Leber beruht auf der bereits eingangs erwähnten Tatsache, dass das für den ADMA-Abbau zuständige Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH), welches ADMA inaktiviert, in der Leber exprimiert wird (Nijveldt, Teerlink et al. 2003; Richir, Bouwman et al. 2008). In nachfolgenden Studien konnte von mehreren unabhängigen Arbeitsgruppen und an größeren Patientenkollektiven bestätigt werden, dass sowohl für ADMA als auch für

SDMA bei terminaler Niereninsuffizienz höhere Plasmakonzentrationen gemessen werden. Dabei steigen die Konzentrationen von SDMA in der Regel stärker an als diejenigen von ADMA (Boger, Bode-Boger et al. 1998; Billecke, D'Alecy et al. 2009).

1.3 Die Bedeutung von Endothel und Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid oder Stickoxid (NO), auch als Endothelium-derived relaxing factor bezeichnet, ist ein farbloses Gas mit einem Siedepunkt von -152°C und einem Schmelzpunkt von -164°C sowie einer Halbwertszeit von zwei bis drei Sekunden in biologischen Systemen und von etwa 400 s (bei einer Konzentration von $1\mu\text{M}$) in reinem Wasser. Seine molare Masse ist $30,01\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ und seine Dichte beträgt $1,25\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$. Es wird unter Arginin-, Sauerstoff- und NADPH-Verbrauch von der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) synthetisiert, wobei Nitrit und/oder Nitrat entsteht. Stickstoffmonoxid besitzt ein ungepaartes Elektron, ist (elektrisch) neutral und diffundiert durch zytosolische und membranöse Kompartimente.

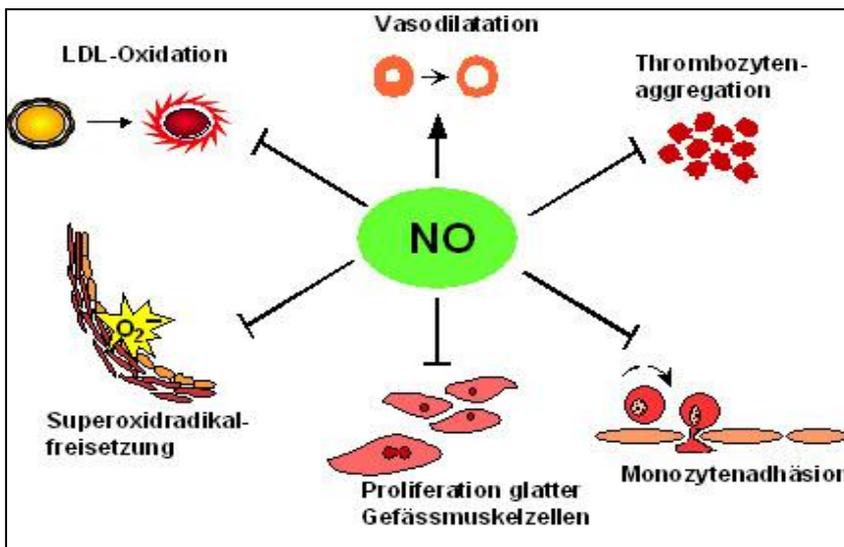


Abb. 2: Funktionen von Stickstoffmonoxid (Boger 2003)

Zu den physiologischen Wirkungen von NO zählen unter anderem Vasodilatation, Redoxregulierung am NMDA-Rezeptor, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Verstärkung synaptischer Lernprozesse sowie zahlreiche immunmodulatorische Effekte. NO bewirkt eine Reduktion der Freisetzung von Superoxid-Radikalen (O_2), die an zahlreichen inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen beteiligt sind, und vermindert die Oxidation von LDL-Partikeln (Wood and Garthwaite 1994).

Diese zahlreichen Funktionen von NO in der vaskulären Homöostase haben zu der Bezeichnung als "endogenes anti-atherosklerotisches Molekül" geführt. In Abbildung 2 sind die vielfältigen physiologisch bedeutsamen Funktionen von NO als endogenem anti-atherosklerotischem Molekül dargestellt (Boger 2003).

Stickstoffmonoxid (NO) wird im Endothel, dem größten endokrinen Organ des Menschen, aus der Aminosäure L-Arginin unter der Vermittlung der endothelialen NO-Synthase gebildet (Thews 1999).

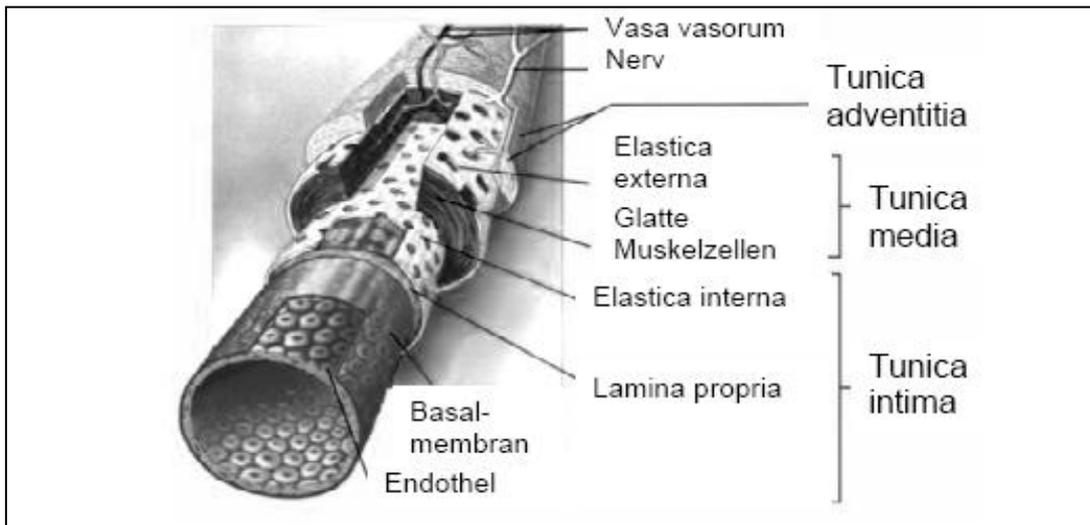


Abb. 3: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Blutgefäßes (Klinke 2009)

Dem Endothel kommen zahlreiche Funktionen, wie Barrierefunktion, Kontrolle von Stoff- und Zellaustausch sowie die Angiogenese zu. Weiters ist das Endothel an der Modulation der Blutgerinnung beteiligt (Klinke 2009). Das Endothel stellt als homogene Zellschicht der Tunica intima nicht nur eine bedeutende Barrierefunktion dar, sondern reguliert aktiv die Permeabilität und die Adhäsion von Zellen. Bei gestörter Endothelfunktion ist durch Beeinträchtigung der Syntheseleistung des Enzyms NO-Synthase somit auch die Permeabilität betroffen. Somit ist ein Endothelzellschaden der Tunica intima die Voraussetzung für die Entstehung eines arteriosklerotischen Prozesses (Schwarzacher 2002; Boger, Vallance et al. 2003).

Heute ist die Beeinträchtigung der strukturellen und funktionellen Integrität des Endothels, die sogenannte endotheliale Dysfunktion, unbestritten als wichtiger Initiator der Atherosklerose. Die endotheliale Dysfunktion ist weiters auch eine Vorstufe der Koronaren Herzkrankheit, die zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen in den Industriestaaten zählt (Landim, Casella Filho et al. 2009). Neueren Studien zufolge wird das vaskuläre Endothel vom Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) stimuliert.

Dieser Wachstumsfaktor stimuliert in vitro die Teilung und Migration von Endothelzellen, und ist somit ein wichtiger Faktor zur Behebung von Endothelzellschäden (Bachl, Derman et al. 2009).

Trotz der Erkenntnisse zur Bedeutung von ADMA für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen scheiterte bisher die Suche nach einer erfolgreichen ADMA spezifisch therapeutischen Strategie in diesem Bereich.

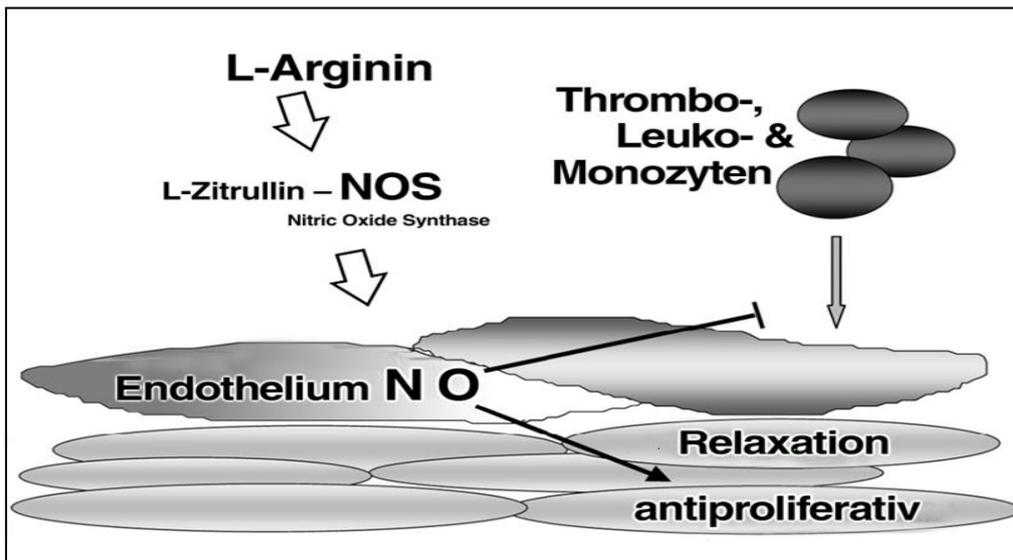


Abb. 4: NO-Synthese im Endothel und Wirkung auf die benachbarte Muskelzelle (Linss 2003)

In einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien wurde eine Verbesserung von Gefäßfunktion, Gefäßstruktur und klinischem Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen infolge einer Wiederherstellung der endothelialen NO-Synthese durch L-Arginin belegt (Rector, Bank et al. 1996; Ceremuzynski, Chamiec et al. 1997; Boger, Bode-Boger et al. 1998; Maxwell, Anderson et al. 2000; Tsikas, Boger et al. 2000; Wilcken, Sim et al. 2007; Toutouzas, Riga et al. 2008).

Dabei konnte gezeigt werden, dass L-Arginin bei KHK-Patienten mit erhöhten ADMA-Konzentrationen nicht nur die endothelabhängige Vasodilatation verbessert, sondern auch die klinische Symptomatik der Patienten verringert (Pereira, Bertolami et al. 2003).

Allerdings wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt ein Absinken von L-Arginin mit einer ADMA Kummulation beobachtet (Frobert, Hjortshoj et al. 2008; Maier, Maack et al. 2008).

Unter der täglichen Einnahme von L-Arginin kommt es laut Chan zu einer Reduktion der Monozytenadhäsion, da L-Arginin die Effekte von ADMA aufhebt (Boger, Sydow et al. 2000).

Auch bei mit Präeklampsie induzierten trächtigen Ratten konnte durch Supplementation von L-Arginin ein Absinken des ADMA-Spiegels erreicht werden (Altun, Uysal et al. 2008).

1.4 Definition von ADMA

Asymmetrisches Dimethylarginin (2S)-2-amino-5-[(amino-dimethylamino-methylidene) amino] pentanoic acid, mit der chemischen Formel $C_8H_{18}N_4O_2$, entsteht während des ständig ablaufenden Proteinumsatzes als Abbauprodukt von Proteinen, die posttranslational methylierte Argininreste enthalten ((Kielstein 2007). Abhängig von der Anzahl der übertragenen Methylgruppen entsteht einerseits Monomethylarginin und asymmetrisches Dimethylarginin durch Protein-Methylase I und im Falle der Protein-Methylase II entsteht Monomethylarginin und symmetrisches Dimethylarginin (SDMA). Aus diesen Proteinen werden in der Folge während des normalen proteolytischen Abbaus freies ADMA beziehungsweise SDMA freigesetzt (Rawal, Rajpurohit et al. 1995).

1.5 Biochemie und Biosynthese

Der Aufbau eines Proteins wird durch die Sequenz seiner Aminosäuren festgelegt (Primärstruktur) und aus der spezifischen Faltung der Polypeptidkette resultiert die räumliche (Sekundär- und Tertiär-) Struktur. Durch mögliche Bindung mehrerer Polypeptidketten untereinander (Quartärstruktur) definiert sich die Struktur eines Proteins und damit seine biochemische Funktion. Eine Möglichkeit, diese Funktion nachträglich zu modulieren oder zu regulieren, besteht durch posttranslationale Modifikation des Proteins an bestimmten Aminosäureseitenketten. Dabei werden zum Beispiel Methylgruppen durch die Enzymaktivität der PMRTs kovalent an diese Seitenketten gekoppelt, wodurch Eigenschaften des Proteins verändert werden können. Die in den Dimethylargininen enthaltenen Methylgruppen stammen aus dem Methylgruppen-Donor S-Adenosylmethionin, einem Zwischenprodukt des Homocystein-Stoffwechsels. Diese Herkunft der Methylgruppen ist experimentell belegt (Boger, Sydow et al. 2000). Arginin gehört zur Gruppe der basischen Aminosäuren und trägt unter physiologischen Bedingungen in seiner Seitenkette eine positive Ladung an der Guanidinogruppe. Dadurch

ist es im Zusammenhang von Protein-Protein-Interaktionen befähigt, H-Brückenbindungen und Kation- π -Wechselwirkungen einzugehen. Die posttranslationale Modifikation dieser Seitenkette durch Methylierung an der Guanidinogruppe führt damit zu veränderten Bindungseigenschaften dieser Aminosäure in Bezug auf H-Brücken. Die Methylierung ist ein ubiquitär im Organismus vorkommender Prozess, und der Transfer von Methylgruppen auf die Seitenkette des Arginins vom Cofaktor S-Adenosyl-L-Methionin auf das terminale ω -Stickstoffatom der Guanidinogruppe wird von der Enzymfamilie der PRMTs katalysiert. Dies führt zur Bildung von S-Adenosyl-L-Homocystein, dem Produkt des Cofaktors, sowie zum methylierten Arginin. Dabei kann es zu drei Reaktionsprodukten kommen: dem monomethylierten ω -N_G-Arginin (MMA), dem asymmetrisch ω -N_G,N_G-dimethylierten Arginin (ADMA) und dem symmetrisch ω -N_G,N_G-dimethylierten Arginin (SDMA). Die Methylierung der Argininseitenkette setzt sich aus zwei Teilreaktionen zusammen. Im ersten Schritt erfolgt durch Übertragung einer Methylgruppe auf das Stickstoffatom die Monomethylierung, und im zweiten Schritt gibt es für die zweite Methylgruppe zwei Ankoppelungsmöglichkeiten. Bei Methylierung des bereits methylierten Stickstoffs entsteht eine asymmetrische Dimethylierung und bei Methylierung an das noch freie Stickstoffatom resultiert eine symmetrische Dimethylierung (Gary and Clarke 1998).

Im menschlichen Körper werden täglich etwa 300 $\mu\text{mol/l}$ (~60 mg) ADMA synthetisiert ((Kielstein 2007). ADMA hat ein Molekulargewicht von 202254 und entsteht nicht direkt aus L-Arginin, sondern aus methylierten und nachfolgend hydrolysierten Zellproteinen. Der Abbau erfolgt hauptsächlich über das Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH), das in der Leber exprimiert wird. Etwa 250 mg/d ADMA werden enzymatisch abgebaut und nur 50 mg/d werden unverändert renal ausgeschieden (Leiper† 1999; Kielstein 2002; Achan 2003).

Vor über einem Jahrzehnt und in weiterer Folge durch zahlreiche klinische Untersuchungen an Patienten mit unterschiedlich hohen Plasmakonzentrationen dieses Hemmstoffs ausreichend belegt, wurde erstmals beobachtet, dass ADMA neben seiner biologischen Funktion als Analogon der Aminosäure L-Arginin die drei Stickstoffmonoxid (NO)-Synthasen (eNOS, iNOS und nNOS), die die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus der Aminosäure L-Arginin katalysieren, konzentrationsabhängig hemmt (Kielstein, Bode-Boger et al. 2001; Boger 2004).

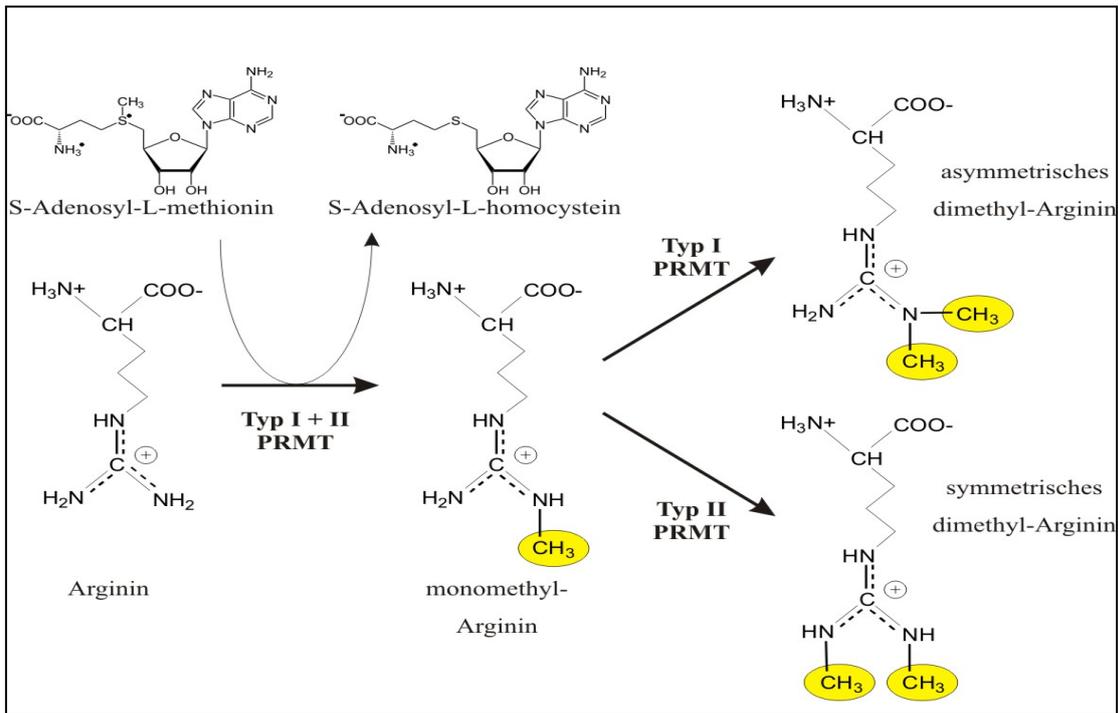


Abb. 5: Schematische Darstellung des Mechanismus der Mono- bzw. asymmetrischen und symmetrischen Dimethylierung von Arginin durch PRMTs (modifiziert nach Bedford and Richard, 2005)

Aus dieser Beobachtung resultiert die pathophysiologische Bedeutung der Substanz, der von vielen Forschern heute eine wichtige Rolle in ursächlichem Zusammenhang zur Pathogenese von Atherosklerose, Hypertonie und Herzinsuffizienz sowie anderer in der Folge näher beschriebenen endothelialen Dysfunktionen zugeschrieben wird (Ignarro 2002; Landmesser, Hornig et al. 2004; Yamagishi, Ueda et al. 2008).

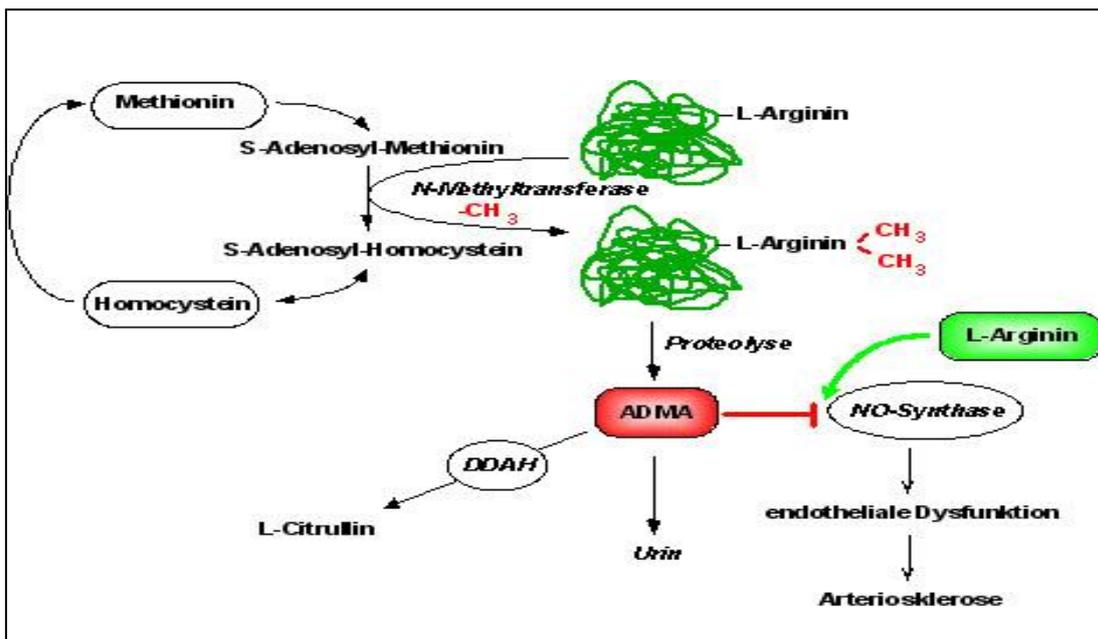


Abb. 6: Metabolismus von ADMA im menschlichen Organismus (Böger 2003)

Somit kann die Bestimmung von ADMA als neuer, eigenständiger Parameter zur Früherkennung dergleichen Krankheitsbilder eingesetzt werden.

Geschlechtsspezifisch betrachtet, fanden Billecke et al in ihrer Studie bei gesunden Frauen eine signifikant niedrigere ADMA Spiegel als bei Männern (Billecke, D'Alecy et al. 2009).

1.6 Metabolismus von ADMA

Die Biosynthese von ADMA geschieht, wie im Kapitel 1.5 beschrieben, über die Methylierung von Proteinen, aus denen im Rahmen des physiologischen Protein-Turnovers freies ADMA entsteht. Dieses ADMA, das zunächst im Cytoplasma der jeweiligen Zellen auftritt, kann in den Extrazellulärraum gelangen und zirkuliert dann im Plasma.

Menschliche Endothelzellen können ADMA synthetisieren. Somit spricht einiges dafür, dass ADMA als ein autokriner Regulator der endothelialen NO-Synthase-Aktivität wirkt und zwar im Gegensatz zu den Hormonen, innerhalb derselben Zelle, in der es gebildet wurde.

In Proteinen gebundenes Arginin wird durch spezifische Enzyme, die Protein-Methyl-Transferasen (PRMTs), methyliert, und die gebildeten Methyl-Arginine werden durch Proteolyse (Abbau von Proteinen) erst ins Zytosol und dann ins Plasma freigesetzt. Die bei der Proteolyse frei werdenden Peptide und Aminosäuren können entweder zur Proteinbiosynthese wiederverwendet oder zur Energiebereitstellung genutzt werden.

Der Abbau von ADMA erfolgt durch Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolasen (DDAHs), das in der Leber exprimiert wird. Eine Dysfunktion von DDAH führt demnach ebenfalls zu einer Erhöhung von ADMA im Plasma (Singh 2007; Smith 2007).

1.7 Die pathophysiologischen Auswirkungen von ADMA

Unzählige Studien belegen, dass bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), die bekannterweise die häufigste Krankheits- und Todesursache in den Industriestaaten ist, eine signifikante Erhöhung des ADMA Blutserums besteht. Ebenso weisen zahlreiche pathophysiologische Daten auf eine mögliche Rolle bei der Krankheitsentstehung und Progression von Präeklampsie, Leber- und Nierenversagen,

erektilen Dysfunktionen und hämatologischen Malignomen aufgrund signifikanter ADMA-Plasma Konzentrationensanstiege, hin (Furuki, Adachi et al. 2007; Zsuga, Torok et al. 2007).

In den beiden Studien von Ozgurtas et al und Heutling et al postulieren die Autoren erhöhte ADMA-Werte bei jungen normalgewichtigen Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) in Verbindung mit Erhöhung der Androgene, c-reaktivem Protein, Insulinresistenz, LDL-Cholesterin, Triglyceride und einer Verdickung der Intima und/oder Media. Durch medikamentöse Behandlung von PCOS mit Metformin sanken allerdings auch die ADMA-Werte signifikant ab. Neben der Verbesserung der hormonellen und metabolischen Parameter konnte jedoch eine Verbesserung der Insulinresistenz den größten positiven Einfluss auf die ADMA-Level nehmen (Heutling, Schulz et al. 2008; Ozgurtas, Oktenli et al. 2008).

In einer Studie mit 51 Patienten während der durch postoperative Komplikationen notwendigen Intensivtherapie konnten Nijveldt et al. signifikant höhere ADMA-Konzentrationen feststellen und ein somit 17-faches Letalitätsrisiko sehen. Auch andere Autoren postulierten ADMA als Überlebensprädiktor bei Intensivtherapien (Nijveldt, Teerlink et al. 2003; Teerlink 2003; Hemminki, Laakso et al. 2007; Wilcken, Sim et al. 2007; Krzyzanowska, Mittermayer et al. 2008; Szuba, Chachaj et al. 2008). In einer Studie mit Affen konnten Jung et al. auch eine Assoziation von erhöhten ADMA Konzentrationen und zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung hinweisen (Jung, Iuliano et al. 2004).

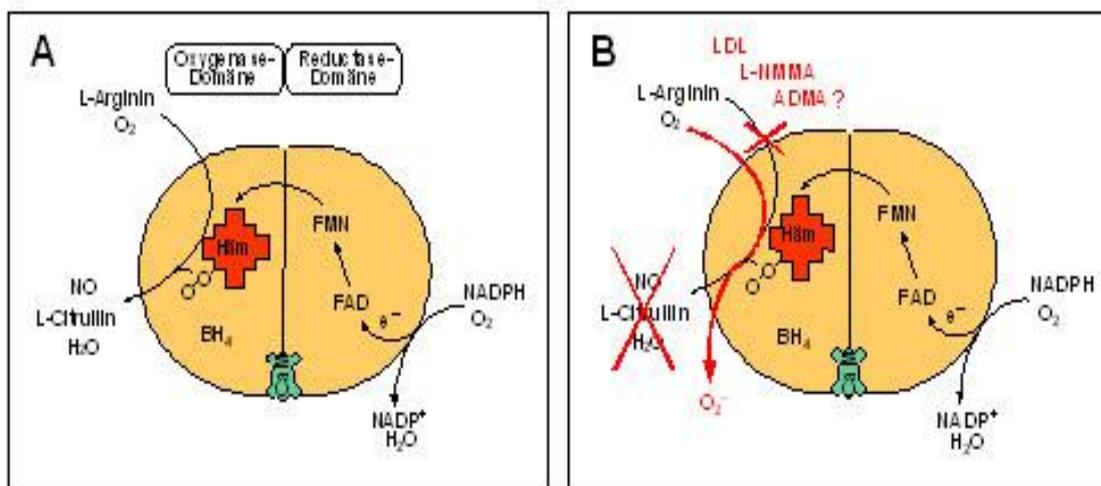


Abb. 7: Reaktionsmechanismus der NO Synthase (Böger 2003)

Weiters postulieren einige Autoren eine enge Beziehung zwischen ADMA-Spiegeln im Blutplasma und der Dicke von Media und Intima der Arteria carotis. In einer Studie von Zoccali et al bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen korrelierten demnach erhöhte ADMA-Konzentrationen mit dem Ausmaß der Intima-Verdickung in der Arteria carotis, die im Tiermodell (Abbildung 8) als Maß der Atherosklerose-Progression galt (Zoccali, Benedetto et al. 2002).

Obig genannte Autoren konnten bei Hämodialyse-Patienten ebenfalls eine statistisch signifikante direkte Beziehung zwischen ADMA-Konzentration und Intima- sowie Media-Dicke der Arteria carotis feststellen. Bei diesen Patienten war ADMA verglichen mit allen anderen untersuchten Risikofaktoren der wichtigste Prädiktor (Zoccali, Benedetto et al. 2002).

Bedingt durch Bewegungsmangel und daraus resultierenden Übergewicht sowie Bluthochdruck lassen sich bereits im Kindes- und Jugendalter pathologische Auswirkungen durch erhöhte ADMA-Werte erkennen: So konnten Ayer et al. in ihrer Studie bei achtjährigen Kindern eine signifikante Korrelation von erhöhten ADMA-Spiegeln und der Wanddicke der Arteria carotis in Verbindung mit niedrigeren HDL-Cholesterin- und erhöhten systolischen Blutdruckwerten nachweisen. Bei übergewichtigen Jugendlichen konnten Gruber et al. signifikant erhöhte ADMA-Spiegel gegenüber Normalgewichtigen sowie eine positive Korrelation zwischen alkalischen Phosphaten und ADMA feststellen. Hingegen besteht keine Korrelation zwischen ADMA und den mit Übergewicht verbundenen kardiovaskulären Risikofaktoren (Gruber, Mayer et al. 2008; Ayer, Harmer et al. 2009).

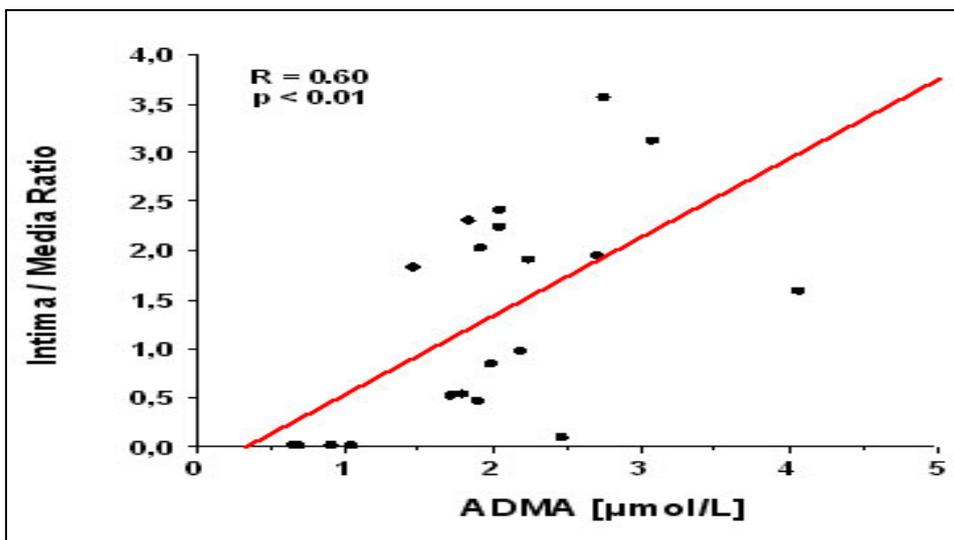


Abb. 8: Zusammenhang zwischen ADMA-Konzentration und Intima/Media Dicke der Arteria carotis mit Cholesterin gefütterten Kaninchen (Zoccali, 2003)

Das Konzentrationsverhältnis zwischen L-Arginin und ADMA bestimmt die Aktivität der NO-Synthase und beeinflusst hierüber die NO-abhängigen physiologischen Wirkungen. Beim Gesunden überwiegt der Einfluss von L-Arginin, so dass die NO-Synthase aktiv ist, wogegen bei Patientinnen oder Patienten mit erhöhter ADMA-Konzentration die Hemmung der NO-Bildung durch ADMA überwiegt, sodass die NO-Synthase blockiert ist, und die NO-abhängige Vasodilatation sowie die hemmende Wirkung von NO auf Thrombozytenaggregation, Monozytenadhäsion, Zellproliferation und Radikalbildung vermindert sind (Kielstein, Bode-Boger et al. 2001; Boger 2004; Lopez-Jaramillo, Arenas et al. 2008). Das Enzym besteht aus zwei Untereinheiten. Physiologischerweise werden die bei der Oxidation übertragenen Elektronen über mehrere Co-Faktoren von Sauerstoff auf L-Arginin weitergereicht. In pathologischen Situationen kommt es zur "Entkopplung" des Reaktionsmechanismus. Das bedeutet eine Blockierung, des Elektronenflusses von der Reductase-Domäne zur Oxygenase-Domäne und damit zum L-Arginin. In dieser Situation dient molekularer Sauerstoff als Elektronenakzeptor, die NO-Synthase produziert freie Sauerstoffradikale anstatt NO, wie in Abbildung 7 ersichtlich ist (Böger 2003).

Tang et al. fanden in ihrer Studie signifikant reduzierte Arginin- und erhöhte Citrullin-Spiegel bei KHK-Patienten sowie erhöhte ADMA-Plasma-Konzentrationen (Tang, Wang et al. 2009).

Murr et al. postulierten einen ADMA-Anstieg durch Immun-Aktivierung durch erhöhtes Neopterin als Indikator der Aktivierung der zellulären Abwehr (Murr, Meinitzer et al. 2009).

Ein erhöhter ADMA Spiegel ist demnach nach einer Reihe von Autoren ein starker Risikofaktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf Komplikationen wie etwa Herzinfarkt oder Schlaganfall (Bode-Boger, Muke et al. 2003; Matsuguma, Ueda et al. 2006; Zoccali 2006; Duckelmann, Mittermayer et al. 2007; Ueda, Yamagishi et al. 2007).

1.7.1 Koronare Herzkrankheit

Den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems wird im Bereich der heutigen Zivilisationskrankheiten eine hohe klinische Bedeutung zugeordnet, schon allein aufgrund der Tatsache, dass sie zu den häufigsten Todesursachen weltweit zählen (Landim, Casella Filho et al. 2009).

Laut WHO (2009) sind Herzinfarkte die Todesursache Nummer eins mit 7,2 Millionen Toten weltweit (12,2 Prozent), gefolgt von Schlaganfall und weiteren Erkrankungen der Hirngefäße mit 5,7 Millionen Toten (9,7 Prozent). Ähnliche Zahlen liegen auch für unsere Breiten vor, wie zum Beispiel Deutschland: über 43% der Todesfälle, 61040 Personen, davon 55% Männer und 45% Frauen und über 91% der Verstorbenen waren über 65 Jahre alt (Statistisches Bundesamt 2007).

In Österreich waren im Jahr 2008 sieben von zehn Sterbefällen auf Herz-Kreislauf-Krankheiten (32.294 Tote oder 43%) und Krebs (19.780 Tote oder 26%) zurückführbar. Betrachtet man in Abbildung 8 die Prozentverteilung der Verstorbenen 2006, so ist laut statistischem Zentralamt Österreich auch hier mit fortschreitendem Alter eine sichtbare Zunahme der letalen Herz-Kreislaufferkrankungen zu erkennen.

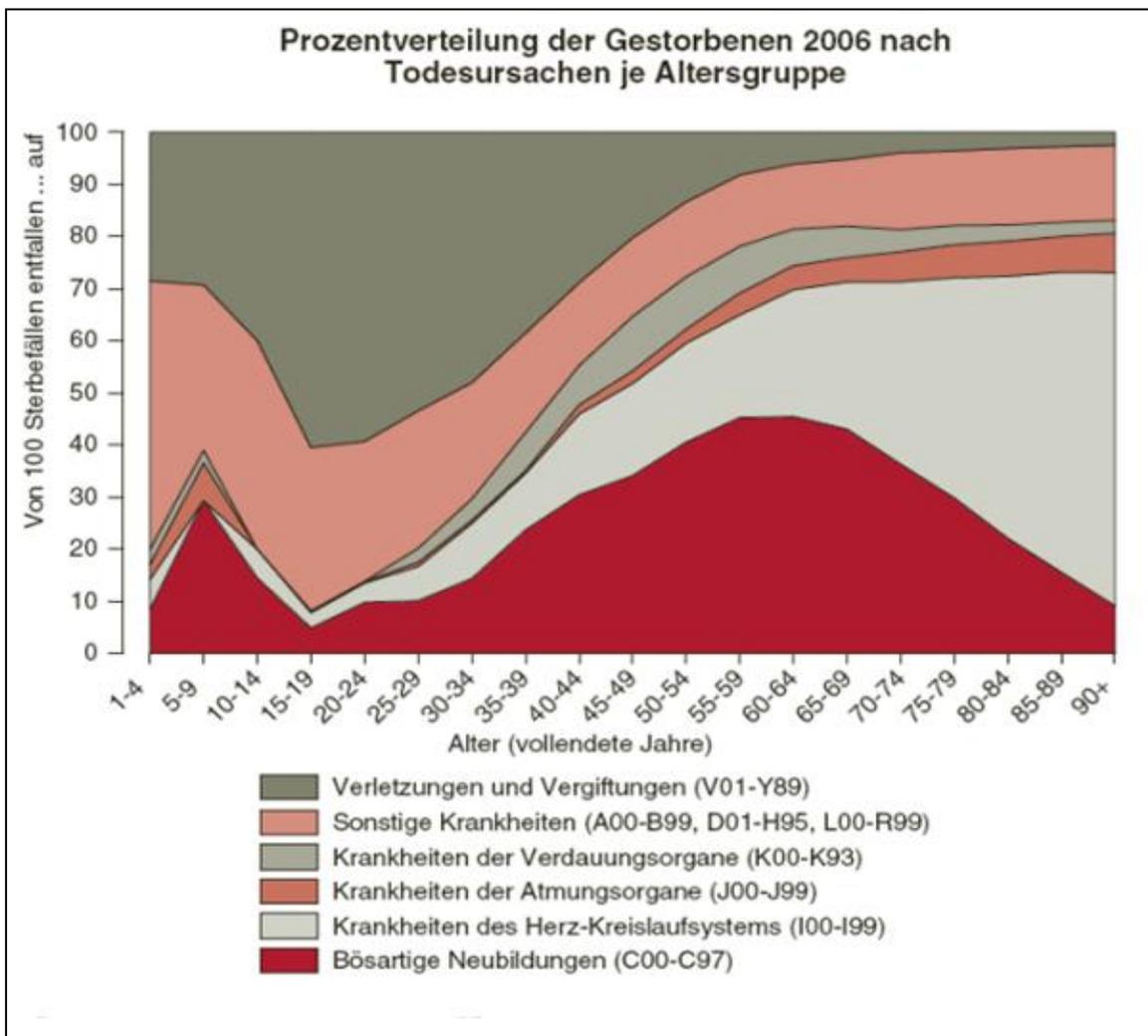


Abb. 9: Todesursachenstatistik 2006 (Statistik Austria, 2007)

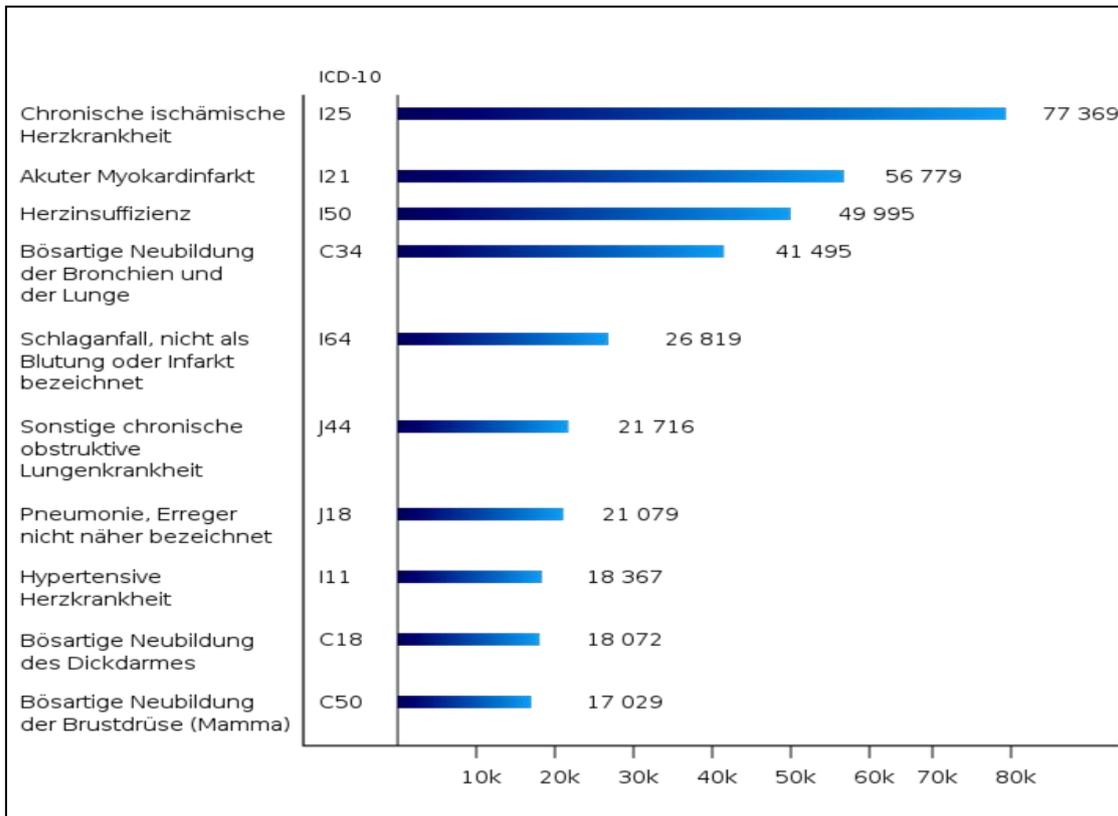


Abb. 10: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland nach ICD-10

1.7.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Bedingt durch den Fortschritt der Technik erleiden in der heutigen Zeit immer mehr Menschen ein Bewegungsdefizit im Alltag. Bereits im Kindesalter kommt es aufgrund der zunehmenden Motorisierung zu chronischem Bewegungsmangel und zum sogenannten Leistungsmangelsyndrom, ein maßgebender Risikofaktor für koronare Herzkrankheit. In Verbindung mit schlechter Ernährung kann es zu Übergewicht und Fettsucht und weiters zu Diabetes mellitus Typ 2 bereits in der Adoleszenz führen. Zusätzlich nehmen Hektik, Stress und psychische Belastung in Schule und Beruf immer mehr zu. Bedingt durch den Einzug diverser Fast Food Ketten weltweit, hat sich die Ernährungssituation auch bereits in den asiatischen Ländern dramatisch verändert, sodass die Herz-Kreislaufkrankungen nicht nur in Europa, bereits auch in sogenannten "Schwellen-" und "Entwicklungsländern". Betreffend BMI und Übergewicht postulieren Aucella et al., dass die kardio-respiratorische Fitness negativ mit der subkutanen abdominalen Fettmasse korreliert und weiters durch den aeroben Metabolismus der Skelettmuskulatur determiniert ist (Aucella, Maas et al. 2009).

Es ist hinlänglich bekannt, dass es durch körperliches regelmäßiges und richtig dosiertes Training zu positiven kardiovaskulären Veränderungen (Senkung der Ruhe- und Belastungsherzfrequenz sowie Blutdruck) kommt, sowie zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, weiters zu einer verbesserten Kontraktilität des linksventrikulären Myokards, Aktivierung der endothelabhängigen Vasodilatation und Verbesserung der antioxidativen Fähigkeit, Erhöhung des Parasympatikotonus und zu einer Verbesserung des koronaren Blutflusses einerseits und metabolischen Veränderungen (Gewichtsreduktion, erhöhte Glukosetoleranz sowie Verbesserung des Lipidprofils) anderseits.

Die erste systematische Studie über den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Inzidenz chronischer Erkrankungen stammt aus den 1950er Jahren. Sie zeigte eine negative Korrelation zwischen der durch den Beruf bedingten Belastung und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Morris, Heady et al. 1953). Paffenbarger verfolgte über drei Jahrzehnte prospektiv die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit bei ehemaligen Absolventen der Harvard- Universität. Demnach findet sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit beziehungsweise eines Koronartodes und der Menge der durch körperliche Aktivität verbrauchten Kalorien. Nach den Ergebnissen von Paffenberger et al. sollten aus gesundheitlicher Sicht 2000-3000 Kilokalorien pro Woche oder täglich etwa 300-400 Kilokalorien durch körperliche Aktivität umgesetzt werden (Paffenbarger and Hale 1975; Paffenbarger, Wing et al. 1978). In prospektiven und über 8 Jahre durchgeführten Untersuchungen von Blair et al. erwies sich eine hohe Fitness als wichtiger Schutzfaktor. Die beiden Unterkollektive mit der höchsten Fitneß wiesen im Vergleich zu den beiden Gruppen mit der geringsten Fitness eine um den Faktor 3,15 niedrigere Gesamtsterblichkeit auf, wobei der Schutzfaktor gegenüber einem Tod durch Herz-Kreislaufkrankungen bei 7,9 lag (Blair, Kohl et al. 1989). Das KHK-Risiko bei Unfiten ist laut Myers et al. sogar um 400 % erhöht (Myers, Kaykha et al. 2004).

Auch spätere Studien bestätigten diese Beobachtung uneingeschränkt und konnten belegen, dass fitte Menschen ein signifikant reduziertes KHK-Risiko haben (Lee 1996). In einer weiteren prospektiven Studie an mehr als 6000 Männern konnten Myers et al. eine um zwölf Prozent reduzierte Mortalität bei einer Steigerung der Leistungsfähigkeit um 1 MET feststellen (Myers, Prakash et al. 2002) und in einer weiteren Studie postulierten die Autoren zwei Jahre später sogar ein Mortalitätsbenefit von 20 Prozent (Myers, Prakash et

al. 2002; Myers, Kaykha et al. 2004). Eine aktuelle Studie von Kokkinos et al. bezeichnet die körperliche Leistungsfähigkeit als einen unabhängigen Mortalitäts-Prädiktor im Alter. Der höchste Benefit liegt den Autoren zufolge bei mehr als 5 METs (Kokkinos, Myers et al. 2008). Die biochemischen Ursachen für diese Zusammenhänge sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

Ein biochemisches Erklärungsmodell für den Zusammenhang zwischen aerober Fitness und der Reduktion des KHK Risikos wären laut Richter et al. die physiologischen und antiatherosklerotischen Effekte von körperlichem Training. Eine Erhöhung der NO-Bioverfügbarkeit sowie eine Reduktion von oxidativem Stress und Lipidperoxidation führen der Autorin zufolge zu einer Reduzierung der ADMA-Plasma Konzentrationen (Richter, Niessner et al. 2005). Auch Mittermaier et al. postulieren in ihrer Studie bei elf Personen mit Diabetes mellitus eine signifikante Reduzierung der ADMA-Spiegel durch körperliches Training im Vergleich zur inaktiven Kontrollgruppe (Mittermayer, Pleiner et al. 2005).

Gerovasili et al. konnten in ihrer Studie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach einem dreiwöchigen Ausdauertraining durch Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme eine signifikante Verbesserung der peripheren Mikrozirkulation erzielen (Gerovasili, Drakos et al. 2009).

Pedersen weist auf regelmäßiges Training als Schutzfaktor bei koronarer Herzkrankheit und Diabetes Mellitus durch Induktion anti-inflammatorischer Prozesse hin. Beim Training erfolgt durch Produktion des Myokins Interleukin-6 in der Muskelfaser gleichzeitig die Freisetzung der entzündungshemmenden Parameter IL-1a (interleukin 1 receptor antagonist) und Interleukin-10, die wiederum die Produktion des pro-inflammatorischen Zytokins TNF-alpha (tumor necrosis factor) verhindern. IL-6 fördert zudem den Lipid Turn Over, stimuliert die Lipolyse und Fettverbrennung (Pedersen 2006).

Diese durchaus zu begrüßenden Aspekte einer guten aeroben Leistungsfähigkeit sind derzeit nur durch Training erreichbar (Niederseer 2009). Niebauer postuliert die antiatherogene Wirkung von körperlichem Training aufgrund von verlangsamer Progression bzw. Regression der Koronarsklerose, Induktion von Vaskulogenese durch Stamm- und Progenitorzellen sowie Normalisierung endothelialer Dysfunktion (Niebauer 2006). Obwohl in verschiedenen Arbeiten auch gezeigt werden konnte, dass neben körperlichem Training auch verschiedene Medikamente die Konzentration der endothelialen Progenitorzellen erhöhen können (Vasa, Fichtlscherer et al. 2001; Bahlmann,

de Groot et al. 2005; Kotseva, Wood et al. 2009), konnten Niebauer et al. in ihrer Studie betreffend Rosiglitazon belegen, dass sich ein vierwöchiges tägliches intensives körperliches Training im Gegensatz zu Rosiglitazon günstig auf die endotheliale Funktion auswirkt. Auch Knowler et al. postulieren die positiven Effekte eines intensiven Lebensstilprogrammes im Vergleich zu Metformin bei Patienten mit IGT über eine Nachbeobachtungsperiode von 3,2 Jahren im Bezug auf die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms (Knowler, Barrett-Connor et al. 2002).

Allerdings ergab eine englische Studie, veröffentlicht im British Journal for Sport Medicine, dass bei Personen mit positiver Koronaranamnese, Nikotinabusus oder Schlafentzug ein signifikant erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis während intensiver sportlicher Belastungen besteht (Teeffelen 2009).

1.7.1.2 Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Abschätzung des individuellen KHK Risikos steht im Vordergrund der Risikostratifizierung. Neben der Bedeutung von kausalen, möglichen und prädisponierenden kardiovaskulären Risikofaktoren erlauben vor allem neue bildgebende Methoden, aber auch die Bestimmung neuer vielversprechender Blutparameter, eine bessere Abschätzung des Risikos. Die Einleitung einer gezielten Therapie ermöglicht die Senkung des Herzinfarkttrisikos, besonders die Vermeidung plötzlicher, unerwarteter Ereignisse (Erbel 2003).

- Als kausale kardiovaskuläre Risikofaktoren sind neben der Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin > 200 mg/dl, LDL-Cholesterin > 160 mg/dl, HDL-Cholesterin < 40 mg/dl) und der arteriellen Hypertonie (Systolischer Blutdruck > 140 mmHg, Diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) sowie Diabetes Mellitus, noch der Nikotinabusus zu nennen (Möhlenkamp 2003).
- Zu den möglichen Risikofaktoren zählen Serumtriglyzeride (> 200 mg/dl), Lipoprotein(a) (> 30 mg/dl), Homozystein (> 16 µmol/l), Fibrinogen (> 350 mg/dl), kleine, dichte LDL-Partikel („small dense LDL“), Plasminogen-Aktivator Inhibitor (PAI) und hsCRP (< 0.04 mg/ml) (Möhlenkamp 2003).
- Prädisponierende Risikofaktoren beinhalten: Männliches Geschlecht, Alter, Adipositas (BMI > 25 kg/m², Hüftumfang: M: >102 cm, F: > 88 cm), Insulinresistenz („Metabolisches Syndrom“ bei Adipositas), körperliche Inaktivität (< 500 kcal/Woche

Energieumsatz), positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades mit KHK), sozio-ökonomische Faktoren (schlechter Zugang zu Bildung) und psychosoziale Faktoren („Effort-Reward Imbalance“) (Möhlenkamp 2003).

Bereits bekannte und eingangs erwähnte traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, Rauchen und Diabetes Mellitus können jedoch laut Zoccali lediglich bis zu 80 % der in der Bevölkerung der Industrienationen auftretenden koronaren Ereignisse erklären. Er postuliert weiters, dass bei Patientengruppen mit überdurchschnittlich hohen koronaren Ereignisraten, wie beispielsweise bei Dialysepatienten, sogar ein noch höherer Anteil des Auftretens von koronarer Herzkrankheit durch traditionelle Risikofaktoren nicht erklärt werden kann (Zoccali 2000).

Die immerwährende Suche nach weiteren Möglichkeiten zur Bestimmung von kardiovaskulären Risikofaktoren, die direkt mit einer oxidativen Schädigung sowie an der Stickstoffregulation involviert sind, ergab zusätzliche, mit sehr unterschiedlichen Korrelationen zur KHK, jedoch vielversprechende Blutparameter. Da es bereits mehr als 100 bekannte Risikofaktoren gibt, seien nur einige in der Folge namentlich erwähnt:

- ADMA, ein endogener Hemmstoff der Stickstoffmonoxid-Biosynthese.
- MPO (Myeloperoxidase), ein bedeutsamer Mediator granulozytärer Funktionen und gleichzeitig kardiovaskulär-inflammatorischer Erkrankungen, ist ein Oxidans-Enzym, das durch aktivierte Granulozyten im Zuge einer vaskulären Entzündung freigesetzt wird. Die MPO Defizienz beim Menschen führt zu erhöhter Infektanfälligkeit in Verbindung mit weiteren Erkrankungen wie Diabetes Mellitus. Heute ist bekannt, dass MPO einen relevanten Beitrag zur Entstehung der endothelialen Dysfunktion, zur Generierung atherogener Lipoproteine und Initiation von Atheromen, zur Plaqueruptur und zu gestörtem ventrikulären Remodeling leistet (Klinke 2009).
- Para-Oxo-Nase (PON 1), ein Enzym mit antioxidativen Eigenschaften betreffend LDL und Makrophagen, das sich in den HDL (high density lipoprotein) Partikeln befindet. Man schreibt diesem Enzym deshalb eine Bedeutung für die Beseitigung oxidativer Radikale sowie eine protektive Wirkung bezüglich der Arteriosklerose zu. Klinisch scheinen Mutationen dieses Gens mit der Progredienz der Arteriosklerose und der diabetischen Retinopathie zu korrelieren (Kao 1998; Deakin 2002).
- BNP („brain natriuretic peptide“, „Btype natriuretic peptide“) wurde ursprünglich in Gehirngewebe entdeckt, bald aber in höheren Konzentrationen im Myokardgewebe nachgewiesen. Die Bestimmung der BNP-Spiegel im Blut wird zur Beurteilung der

Herzschwäche (Herzinsuffizienz) und zur Abschätzung der Schwere anderer Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt (Luchner 2003).

- Die systemisch inflammatorischen Marker wie CRP (Kreatinphosphat) und IL-6 (Interleukin-6) korrelieren mit einer endothelialen Dysfunktion und fungieren somit als wichtige prädiktive Biomarker im Progress kardiovaskulärer Erkrankungen (Smith 2007). Die CRP Produktion der Leber wird am stärksten durch IL-6 angeregt. Als Paradoxon wird dem IL-6 einerseits eine Affinität zu Übergewicht und reduzierter Insulinproduktion zugeschrieben und andererseits kommt es durch Muskelkontraktionen zu IL-6 Synthese und Ausschüttung ins Interstitium und in den systemischen Kreislauf, abhängig von Intensität und Dauer des Trainings. Die IL-6 Produktion verringert sich jedoch wieder durch Trainingsadaptation (Fischer 2006; Pedersen and Febbraio 2008).

1.7.2 Atherosklerose

Der Zusammenhang zwischen ADMA-Spiegel und der endothelialen Dysfunktion wird mit einer Inaktivierung von Stickstoffmonoxid erklärt (Pluta 2006). Vor allem bei älteren Menschen kann es laut Bode-Berger neben Patienten mit kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen durch erhöhtes ADMA zum Auftreten einer endothelialen Dysfunktion kommen (Bode-Boger, Muke et al. 2003).

ADMA könnte so über eine Senkung der NO-Spiegel an den Endothel-Zellen der Gefäßwand die Entstehung einer Atherosklerose begünstigen. Der genaue molekulare Mechanismus, der zu einer Erhöhung von ADMA im Blut führt, ist bislang nicht genau bekannt (Matsuguma, Ueda et al. 2006).

Allerdings konnten Antoniades et al. in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang von ADMA mit einer erhöhten vaskulären Superoxyd Produktion verbunden mit einer Abkoppelung der endothelialen NO-Synthase bei Atherosklerose feststellen (Antoniades, Shirodaria et al. 2009).

1.7.3 Hypercholesterinemie

In Anwesenheit hoher Konzentrationen von ADMA kommt es in kultivierten menschlichen Endothelzellen zur vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen und zur Zunahme der Leukozytenadhäsion. Ein ähnliches Phänomen kann auch beobachtet werden, wenn

Monozyten aus dem Blut von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie isoliert und auf kultivierte Endothelzellen aufgebracht werden: Monozyten von hypercholesterinämischen Patienten haften stärker am Endothel als Monozyten von Menschen mit normalem Cholesterinspiegel.

So ist etwa bei Versuchstieren die ADMA-Konzentration bereits sehr früh nach dem Einsetzen einer experimentell induzierten Hypercholesterinämie, wie in Abbildung 11 bildlich dargestellt, erhöht. Unmittelbar nach Beginn der cholesterinreichen Fütterung kommt es zum Anstieg der ADMA-Spiegel; lange bevor atherosklerotische Plaques erkennbar sind. Auch bei klinisch gesunden Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren besteht bereits vor dem Nachweis morphologischer Veränderungen der Arterienwand im Sinne arteriosklerotischer Plaques eine erhöhte ADMA-Konzentration (Boger et al., 2000).

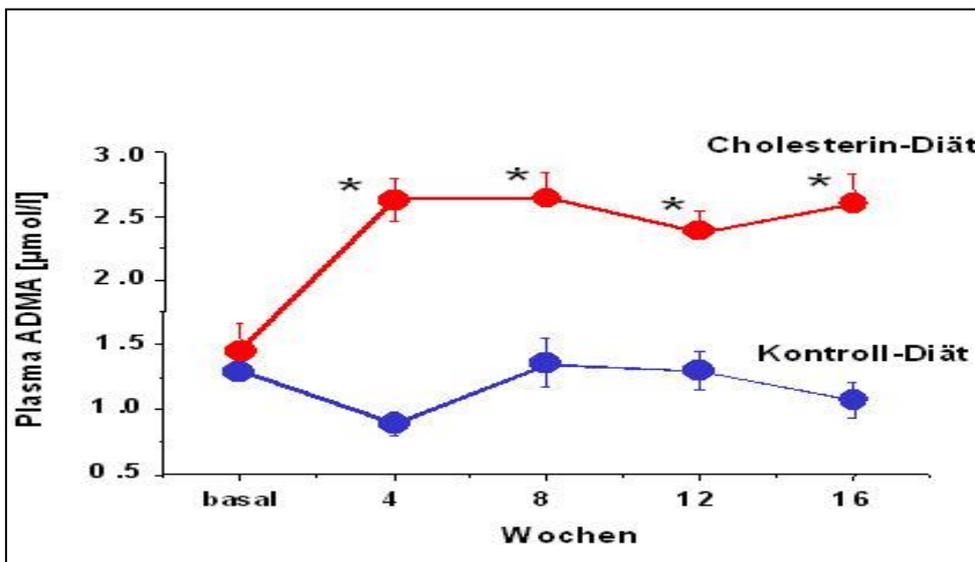


Abb. 11: ADMA-Konzentration bei Cholesterin-gefütterten Kaninchen im Zeitverlauf (Boger 2003)

Interessant in diesem Zusammenhang war die Beobachtung von Boger et al in zwei ihrer Studien, dass die Monozytenadhäsivität bei hypercholesterinämischen Patienten durch die Gabe von L-Arginin normalisiert werden kann (Boger, Bode-Boger et al. 1998; Boger, Sydow et al. 2000).

Die Freisetzung von ADMA steigt auch in Anwesenheit von LDL-Cholesterin signifikant an, wie Boger et al in ihrer Studie vom Jahr 2000 belegen. Erhöhte ADMA-Konzentrationen könnten auf diese Weise für einen Teil der negativen Wirkung von LDL auf die Endothelfunktion verantwortlich sein (Boger, Sydow et al. 2000).

Weiters konnten Janatuinen et al bei milder Hypercholesterinämie verbunden mit erhöhter ADMA-Plasmakonzentration eine signifikant reduzierte Wirkung von Pravastatinen feststellen (Janatuinen, Laakso et al. 2003).

1.7.4 Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (MTS) ist zwar eine polygenetische Erkrankung, sie wird jedoch durch Fehlverhalten manifest. So wirken Fehlernährung, Bewegungsmangel, Alkohol, Rauchen und sozialer Stress bei dessen Entstehung mit. Als Folge resultiert eine Insulinresistenz, bei der das Insulinsignal durch einen Postrezeptordefekt nicht adäquat übertragen wird. Der Organismus versucht, dies durch eine gesteigerte Insulinproduktion zu kompensieren (Hyperinsulinämie). Durch einen erhöhten Plasma-Insulin-Spiegel verringert sich die Zahl der membranständigen Insulin-Rezeptoren (Down-Regulation). Durch die verminderte Glukoseaufnahme steigt der Plasma-Insulin-Spiegel weiter an. Kann diese kompensatorisch vermehrte Insulinausschüttung aufgrund einer abnehmenden Sekretionsleistung nicht mehr gewährleistet werden, entseht ein Typ-2-Diabetes mellitus. Da bei Insulinresistenz die Lipoproteinlipase in ihrer Aktivität reduziert ist, führt dies zu einer Verstärkung einer Hypertriglyceridämie. Die LDL-Rezeptoren sind bei Insulinresistenz nicht entsprechend aktiviert und es kann zu einer Hypercholesterinämie kommen. Eine gestörte Interaktion zwischen VLDL und HDL führt zu einer Verminderung des HDL (Lückerath 2008).

Laut European Heart Journal 2003 und WHO gilt für das metabolische Syndrom folgende Definition:

- Es besteht eine Konstellation von Risikofaktoren für KHK in Form von Vorhandensein drei oder mehr der folgenden Merkmale: Insulinresistenz, definiert als Typ 2 Diabetes, pathologische Nüchtern-Glukose, pathologisches oGTT und mindestens zwei der folgenden Parametra: Hypertonie, erhöhte Triglyzeride, reduziertes HDL-Cholesterin, BMI > 30, erhöhte Albumin excretion rate und Nüchternblutzucker > 110 mg/dl.
- Als Grenz- und Zielwerte für Diabetes mellitus gelten folgende Parametra: HbA1c \geq 6.1%, Plasma Glukose nüchtern \geq 110 mg/dL, Glukose nüchtern > 90mg/dL, post-prandial > 135 mg/dL, Blutdruck 130/80 mmHg, Gesamt-Cholesterin > 175 mg/dL, LDL-Cholesterin > 100 mg/dL (Möhlenkamp 2003).

Perticone et al postulierten in ihrer Studie einen möglichen Zusammenhang von ADMA und Insulin-Resistenz (Perticone, Sciacqua et al. 2009).

Bei beginnender Insulin-Resistenz ist ADMA als endogener Hemmstoff der NO-Synthase ein weiterer Indikator für oxidativen Stress (Heitzer, Schlinzig et al. 2001); (Siekmeier, Grammer et al. 2008).

Erhöhte ADMA-Werte stehen auch in Korrelation zu Gehörlosigkeit und könnten laut Abdelwhab et al. auch Hörschäden bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes Mellitus und chronischer Nierenkrankheit begünstigen (Mittermayer, Pleiner et al. 2005; Abdelwhab, Lotfy et al. 2008).

Takiuchi und Marcovecchio konnten in ihren Studien zwar keine Korrelationen zwischen Insulin Sensitivität und ADMA feststellen, bei Insulinresistenz lagen jedoch erhöhte ADMA-Konzentrationen vor, allerdings konnten diese durch Gabe von Insulininfusionen signifikant gesenkt werden (Marcovecchio, Widmer et al. 2008); (Takiuchi, Fujii et al. 2004); (Toutouzas, Riga et al. 2008). Im Gegensatz dazu waren laut Heilman et al die ADMA Spiegel und Homocysteinwerte bei Kindern mit Diabetes 1 im Vergleich zur gesunden erwachsenen Kontrollgruppe signifikant niedriger (Heilman, Zilmer et al. 2009).

1.7.5 Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie

Die chronische arterielle Hypertonie ist ein Syndrom von Risikofaktoren, das durch erhöhte Blutdruckwerte, progrediente strukturelle endotheliale Dysfunktion mit Endorganschäden an Gefäßen, Herz und Nieren sowie koinzidierende Glukose- und Fettstoffwechselstörungen charakterisiert wird (Linss 2003).

Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) manifestiert sich bereits sehr bald bei Bluthochdruckpatienten und ist somit ein hoher kardiovaskulärer Risikofaktor.

Einigen neueren Studien zufolge besteht eine direkte Verbindung zwischen einer linksventrikulären Hypertrophie und ADMA. Die ADMA-Spiegel waren bei Personen mit LVH doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe. Hohe ADMA Spiegel gehen demnach mit einer reduzierten Di-Methyl-Arginine-Di-Methyl-Aminohydrolase (DDAH) Aktivität einher. Das wiederum bedeutet, dass eine Störung der DDAH Aktivität den ADMA Metabolismus stört und es über den ADMA/NO Mechanismus zu einer LVH kommen könnte (Bai and Hui 2008).

1.7.6 Oxidativer Stress

Oxidativer Stress, bedingt durch ein Ungleichgewicht von pro- und antioxidanten Prozessen sowie ein am Abfall von vom Endothel abgeleiteten Stickstoffmonoxyd, begünstigt multiple proatherogene Mechanismen, wie zum Beispiel eine Lipid-Peroxidation, eine Vermehrung glatter Muskelzellen, Thrombozyten- und Leukozyten-Adhäsion. Oxidativer Stress und Stickstoffmonoxid stehen demnach in direktem Zusammenhang (Pereira, Ferderbar et al. 2008).

Syrovatka et al. konnten in ihrer Studie eine Korrelation zwischen Plasma-Ferritin und oxidativer Veränderung von Lipiden und Proteinen nachweisen. Höhere Körper-Eisenspeicher könnten weiters möglicherweise zu einer verminderten Insulinsensitivität bedingt durch oxidativen Stress führen (Syrovatka 2009).

Des Weiteren postulierte Sydow, dass oxidativer Stress die Aktivität der Enzyme vermehrt, die Argininmethylierung begünstigt und die ADMA-Spiegel erhöht. Die durch freie Radikale entstehende Endothel-Dysfunktion, begünstigt die Abkoppelung der NO-Synthase (Sydow and Munzel 2003).

Für viele Kardiologen gilt eben diese Dysfunktion mittlerweile als Anzeichen eines erhöhten Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen, zumal einige klinische Studien zeigten, dass Patientinnen und Patienten mit endothelialer Dysfunktion ein deutlich höheres Risiko haben, schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden, als Patienten mit normaler Endothelfunktion (Schachinger, Britten et al. 2000); (Heitzer, Schlinzig et al. 2001).

Derzeit gibt es jedoch nur wenige Daten betreffend die neuen Risikofaktoren und deren Effekte, allerdings lässt sich nach derzeitiger medizinischer Kenntnis sagen, dass sich die Wirkung von ADMA zu derjenigen der bereits herkömmlichen Risikofaktoren, auf die in weiterer Folge im Zusammenhang mit ADMA näher eingegangen wird, in jedem Fall hinzu addiert (Zoccali 2000).

1.7.7 Sonstige pathophysiologische Auswirkungen

In der Folge werden weitere Erkrankungen, angeführt, bei denen die genannten Autoren ebenfalls erhöhte ADMA-Werte beobachteten:

- Hyperhomocysteinämie

Sydow et al. postulierten die besondere Disposition zum kardiovaskulären Risikofaktor Hyperhomocysteinämie vor allem bei Personen mit PAVK. Bei den Personen mit chronischer Hyperhomocysteinämie und PAVK wurden signifikant höhere ADMA-Werte festgestellt. Als Behandlung überlegt man die Gabe von ACE-Hemmern, AT-1-Rezeptoren-Blocker sowie Substitution von L-Arginin (Schulze, Wesemann et al. 2004).

- Proteinerurie

Laut Altun et al. korrelieren ADMA-Blutkonzentrationen sowohl mit einem Ausmaß einer Proteinurie und sekundärer Amyloidose, somit sind ADMA- Blutspiegel ein wichtiger Indikator zur Prognose von Herz-Kreislaufkrankungen ansich, besonders aber von Herz-Kreislaufkrankungen mit Todesfolge bei Niereninsuffizienz-Patientinnen und Patienten (Altun, Uysal et al. 2008).

- Nierenversagen

Patientinnen und Patienten im Endstadium einer chronisch renalen Insuffizienz haben eine enge Korrelation zwischen ADMA- Spiegel und Mortalität (Aucella, Maas et al. 2009).

Bei Personen mit einer chronischen Niereninsuffizienz sind hohe Korrelationen von ADMA zu Arteriosklerose der Karotis und letalen kardiovaskulären Erkrankungen zu finden (Mallamaci and Zoccali 2009). Teplan et al. konnten bei diesen Personen in ihrer Studie eine Senkung der erhöhten ADMA-Werte innerhalb von 36 Monaten durch eine proteinarme Diät verbunden mit Keto-Aminosäuren Supplimentation erzielen und ein Absinken der Mortalität sehen (Teplan, Schuck et al. 2008).

In einer Langzeitstudie mit chronischen Niereninsuffizienzpatientinnen und -patienten im Stadium 3 und 4 konnten Young et al. in einem Zeitraum von 12 Jahren feststellen, dass die Disposition von ADMA-Plasmaanstiegen zu Herzkreislaufkrankungen als Todesursache signifikant erhöht ist (Young, Terrin et al. 2009).

- Leberinsuffizienz und Leberversagen

Neben seiner pathophysiologischen Funktion als kardiovaskulärer Risikofaktor ist ADMA auch ein bestimmender Faktor in der Entstehung von (multiplen) organischen Schäden sowie des hepato-renalen Syndroms (Richir, Bouwman et al. 2008).

Das Enzym Dimethylaminohydrolase (DDAH), welches ADMA metabolisiert, könnte laut einiger Autoren eine wichtige Funktion in der Regulation der ADMA-Konzentration bei verschiedensten Erkrankungen haben. Da DDAH in der Leber produziert wird, ist ein Anstieg der ADMA-Plasma-Konzentration bei Patienten und Patientinnen mit terminaler Leberinsuffizienz, durch einige Studien pathophysiologisch nachgewiesen, als logische Folge erklärbar (Tsikas, Rode et al. 2003); (Richir, Bouwman et al. 2008); (Nijveldt, Teerlink et al. 2003).

Postoperativ können laut Nijveldt et al. erhöhte ADMA-Konzentrationen Hinweise auf ein bevorstehendes Leberversagen hindeuten (Nijveldt, Teerlink et al. 2004; Mookerjee, Dalton et al. 2007).

Vizzutti et al. verweisen auf die pathophysiologische Bedeutung von ADMA bei chronischen Lebererkrankungen in Verbindung mit portaler Hypertonie. Bedingt durch den intrahepatischen NO-Mangel und den dadurch entstehenden erhöhten intrahepatischen vaskulären Widerstand kommt es in weiterer Folge zu einer endothelialen Dysfunktion (Li, Chang et al. 2007; Vizzutti, Romanelli et al. 2007).

- Präeklampsie

Veränderungen im L-Arginin Metabolismus stehen im direkten Zusammenhang mit Präeklampsie und damit verbunden mit erhöhten ADMA-Plasmakonzentrationen und niedrigen Kalziumplasmakonzentrationen aufgrund einer möglichen Mangelernährung (Lopez-Jaramillo, Arenas et al. 2008). Weiters konnten Speer et al. in ihrer Studie bei Schwangeren mit späterer Präeklampsie im mittleren Trimenon signifikant höhere ADMA-Werte als bei Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf feststellen (Speer, 2008). Im Gegensatz dazu haben Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf bei gleichzeitig stark erhöhtem high sensitive C-reactive protein im zweiten und dritten Trimester sogar eine niedrigere ADMA- und SDMA-Konzentration im Blutserum verglichen mit nicht schwangeren Frauen (Valtonen, Punnonen et al. 2009).

In Frühstadien von Präeklampsie wurden von Herrmann et al die negative Auswirkung von Hyperhomocysteinämie auf die Endothelfunktion in Verbindung mit erhöhten ADMA-Konzentrationen postuliert (Herrmann, Isber et al. 2005).

Altun et al. wiesen in ihrer Studie auf die durch L-Arginin Supplimentation bei Präeklampsie erzielte signifikante Senkung der ADMA Spiegel im Blutplasma sowie des

Blutdruckes mit dem zur Folge positiven Einfluss auf Proteinurie hin (Altun, Uysal et al. 2008).

- Erektile Dysfunktionen

Erhöhte ADMA Spiegel in Verbindung mit reduzierter Enzymaktivität von DDAH im Penisgewebe von Ratten führten einer Studie von Park et al. zufolge zu einer Beeinträchtigung der Erektionsfähigkeit (Park, Lee et al. 2009). Zhavbert et al. konnten die bei humaner erektiler Dysfunktion erhöhten ADMA-Konzentrationen durch Gabe von sehr niedrig dosierten Antikörpern signifikant absenken (Zhavbert, Tarasov et al. 2008).

- Maligne Tumore

Bei hämatologischen malignen Tumoren beeinflussen erhöhte ADMA-Werte durch gesteigerten Protein Turnover, oxidativen Stress and reduzierter DDAH Enzymtätigkeit laut Szuba et al möglicherweise deren Prognose (Szuba, Chachaj et al. 2008).

1.8 Hypothesenerstellung

In dem Maße, in dem das Verständnis über die einerseits ursächliche Rolle (Hemmer der NO-Synthase) und andererseits symptomatische Rolle (falsche Regulierung diverser Produktionsprozesse) von ADMA in der Pathogenese von Herz-Kreislaufkrankungen im Verlauf der letzten Jahre zunahm, könnte die Bestimmung der ADMA-Blutwerte möglicherweise in Zukunft ein Ziel für pharmako-therapeutische Interventionen und als diagnostische Früherkennung von Interesse werden.

Es stellt sich nun die Frage, ob aerobes Training, wie ein Medikament richtig dosiert eingesetzt, einerseits die pharmako-therapeutischen Interventionen unterstützen oder gar minimieren könnte, und, ob andererseits nach regelmäßigem individuell angepassten Training generell ein signifikant niedrigerer ADMA Spiegel erzielt werden kann?

Während Niebauer et al. keinerlei Effekte von körperlichen Training bei Personen mit koronarer Herzkrankheit nachweisen konnten (Niebauer, Clark et al. 2005), stellten andere Autoren hingegen eine Senkung der ADMA-Spiegel bei verschiedenen Zielgruppen fest:

- Gomes et al. postulierten in ihrer Studie die positiven Auswirkungen von einem dreimonatigen körperlichen Training bei Personen mit metabolischem Syndrom. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe, verringerten sich die ADMA-Plasma-Konzentrationen sowie der oxidative Stress bei den trainierenden Personen nach drei Monaten signifikant. (Gomes, Casella-Filho et al. 2008)
- De Gennaro konnte in seiner Studie bei untrainierten normalen Ratten mit erhöhtem ADMA Spiegel neben einem erhöhten Blutdruck eine signifikant niedrigere maximale Vasodilatation von Acetylcholin im Aortenring als in Präparaten von trainierten Ratten feststellen (De Gennaro Colonna, Bonomo et al. 2007).
- In einem biochemischen Erklärungsmodell von Mittermayer et al. konnte aufgezeigt werden, dass bei Diabetes mellitus Patienten nach einem viermonatigem Trainingsprogramm die anfangs erhöhten ADMA-Werte absanken und sich denen der gesunden Kontrollgruppe annäherten (Mittermayer, Pleiner et al. 2005).
- Richter et al. postulierten in Ihrer Studie die positive Beeinflussung von Ausdauertraining auf ADMA, MPO sowie PON 1, in welcher sich 32 Personen mit koronarem Risiko im Alter zwischen 31 und 68 einem zwölfwöchigen Ausdauertraining unterzogen. Die Wochentrainingsnettozeit betrug 196+/-15 Minuten. Neben einer signifikanten Erhöhung der Grundlagenausdauer, sanken die Blutspiegel von ADMA und MPO ebenfalls signifikant. PON 1 Aktivität wurde durch ein Training jedoch nicht signifikant beeinflusst. Bei der inaktiven Kontrollgruppe gab es in diesen zwölf Wochen keine Veränderungen betreffend ADMA, MPO und PON 1, jedoch signifikante Unterschiede zu den Probanden mit dem erhöhten Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu bekommen. Die Erklärung liegt laut Richter an den anti-arteriosklerotischen Wirkungen wie etwa die Verbesserung der NO-Bioaktivität, Reduzierung von oxidativen Stress sowie Lipid Peroxidation (Richter, Niessner et al. 2005).
- Schlager et al konnten in ihrer Studie mit 20 PAVK-Patienten (Periphere Arterielle Verschlusskrankheit) nach sechs Monaten Laufband-Training eine signifikante Reduzierung von ADMA nachweisen (Schlager 2009).

Es ist hinlänglich bekannt, dass sportliche Aktivität einerseits durch Reduktion von schädigenden Einflüssen das Risiko für Neuerkrankungen reduziert und Krankheitsprozesse verlangsamt, und sich andererseits regelmäßiges aerobes Ausdauertraining positiv auf Metabolismus, Stoffwechsel, Immunsystem sowie Psyche auswirkt, Stresshormone abbaut und auch zur Krebsprävention beiträgt.

Richtiges und regelmäßiges körperliches Training hat eine Reduzierung der Mortalitätsrate von bis zu 50% zur Folge und ist daher sowohl für die primäre als auch für die sekundäre Prävention unter anderem gegen Arteriosklerose ein wichtiger medizinischer Faktor. Das relative Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu bekommen, ist laut Lee bei körperlich inaktiven Personen um das Zweifache und laut Myers et al. sogar um das Vierfache gegenüber körperlich Aktiven erhöht (Lee 1996).

Daraus resultierend besteht die Überlegung, ob gesunde und gut ausdauertrainierte Menschen einen signifikant niedrigeren ADMA Spiegel als gesunde Untrainierte aufweisen. Unterschiedliche ADMA-Spiegel wären vielmehr ein Schritt in Richtung Erklärung, warum Training das KHK-Risiko senkt und nicht per se ein Risikofaktor. Einerseits scheint ADMA als Folge von oben beschriebenen Erkrankungen erhöht zu sein, andererseits spielt es offenbar auch eine ursächliche Rolle in der Pathogenese. Die Leistungsfähigkeit als Folge von Training wirkt sich wiederum bei vielen bestehenden Erkrankungen und in der Prävention positiv aus und kann als Gegenspieler der Pathogene bezeichnet werden, wogegen die Fitness bei diversen bestehenden Erkrankungen oft sehr eingeschränkt ist. In beiden Fällen (bestehende Erkrankung; Entstehung einer Erkrankung) scheint somit ein negativer Zusammenhang zwischen ADMA und Fitness naheliegend. Ergo stelle ich die in der Folge zu untersuchende Hypothese auf, dass ein guter aerober Trainingszustand mit niedrigen ADMA-Spiegeln korreliert.

„Es besteht ein signifikant positiver Einfluss von aerober Leistungsfähigkeit auf ADMA“

In der vorliegenden Studie wird überprüft, ob eine hohe aerobe Leistungsfähigkeit mit ADMA-Spiegeln assoziiert ist, wobei zwischen den Begriffen Einfluss und Zusammenhang unterschieden werden muss. Bei einem Einfluss von ADMA auf die Leistungsfähigkeit wäre ADMA niedrig, *weil* eine hohe Leistungsfähigkeit besteht oder umgekehrt. Bei einem Zusammenhang, wäre ADMA niedrig, *wenn* die Leistungsfähigkeit hoch ist.

2 Methodik

2.1 Theoretische Grundlagen

Die sportmedizinische Leistungsdiagnostik basiert auf der Messung physiologischer Größen während definierter Muskelbeanspruchung. Die körperliche Leistungsfähigkeit des Menschen bedarf unterschiedlicher Definitionen für unterschiedliche Bewegungsabläufe. Dabei stellen die motorischen Grundeigenschaften Koordination, Schnelligkeit, Flexibilität, Kraft sowie Ausdauer den qualitativen Aspekt dar, und Intensität, Dauer sowie Häufigkeit den quantitativen Aspekt. Weiters wird die körperliche Leistungsfähigkeit zusätzlich noch von den psychischen und sozialen Komponenten bestimmt. Die motorischen Aktionen sind teilweise über die erbrachte Leistung, den dafür notwendigen Energieumsatz und das Ausmaß der gezeigten belastungsabhängigen Änderungen von Organfunktionen, wie Maximalkraft oder maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), mess- und bestimmbar (Marees 2003; Wonisch 2003).

Aufgrund des Themenschwerpunktes wird in der vorliegenden Dissertation der motorischen Grundeigenschaft Ausdauer die größte Bedeutung zuteil werden. Unter aerober Fitness versteht man jene maximale körperliche Leistung, die mit dem über die Atmung aufgenommenen Sauerstoff erbracht werden kann. Die Höhe der Ausdauerleistungsfähigkeit wird durch den maximalen Energiefluss bestimmt, der über eine definierte Zeit aufrecht erhalten werden kann. Für die aerobe Energiebildung sind wesentlich die O_2 -Transportsysteme Atmung, Herz-Kreislauf sowie auf zellulärer Ebene die maximale Flussrate der Substrate und die maximale Aktivität der Enzyme. Die Messung der Leistungsfähigkeit von Teilsystemen lässt auf die Gesamtleistung schließen, daher gilt es, die limitierenden Indikatoren zu erfassen, die eine hohe Korrelation zur maximalen Energieflussrate aufweisen und daher die Ausdauerleistungsfähigkeit im Leistungstest zu messen erlauben (Marees 2003).

Vor allem im amerikanischen, aber zunehmend auch bereits im europäischen Schrifttum, wird die maximale aerobe Leistungsfähigkeit in Form von metabolischen Einheiten (MET) angegeben. 1 MET entspricht dem Grundumsatz (Energieumsatz in Ruhe) und beträgt bei Männern 3,5 ml/min /kg O_2 -Aufnahme, sowie bei Frauen 3,15 ml/min O_2 -Aufnahme. In

Tabelle 1 wird die Formel für die MET Berechnung veranschaulicht (Gibbons, Balady et al. 1997); (Tomasits 2008).

Tab. 1: Formel für die Berechnung der metabolischen Einheit (MET)

$$\text{MET} = \text{VO}_2/\text{kg Körpermasse}/3,5 \text{ bzw. } 3.1$$

Quelle: Tomasits, Haber 2008, S. 47

2.2 Messmethoden und Messgrößen

Die Ergometrie ist eine der wichtigsten Funktionsuntersuchungen des Herz-Kreislaufsystems, und ist sowohl für die Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit als auch für die Ischämiediagnostik, die Blutdruckregulation, die Differenzierung pulmonaler und kardialer Funktionsstörungen sowie für die Evaluation der Gefährdung unentbehrlich. Die Belastung mittels Fahrradergometrie ist in Europa weit verbreitet und wird als das am meisten bevorzugte Belastungsverfahren angewendet. (Löllgen 2000)

Das Wort Ergometrie kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wörtern *ergon* (Arbeit) und *metron* (Messung) zusammen (Marees 2003).

Für die Bestimmung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit mittels Ergometrie oder Spiroergometrie wurden in unserer Studie kalibrierte Fahrradergometer verwendet.

Die Einheit der Leistung wird in Watt angegeben und ist durch Arbeit pro Zeiteinheit definiert (Kraft \times Geschwindigkeit).

Laut Tomasits und Haber (2008) betragen die Referenzwerte unter Berücksichtigung der Körpermasse für 25 jährige Männer 3 Watt/kg Körpermasse (pro Lebensjahr um 0,9% weniger), und für 25 jährige Frauen 2,4 Watt/kg Körpermasse (pro Lebensjahr um 0,6% weniger) (Tomasits 2008).

In Tabelle 2 zwei werden die Referenzwertberechnungen für die maximale Wattleistung unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter sowie die Formel zur Berechnung der Körperoberfläche veranschaulicht.

Die Spiroergometrie liefert als Kenngrößen des Energiestoffwechsels zusätzlich Informationen zur Sauerstoffaufnahme (VO_2), Kohlendioxidabgabe (VCO_2), sowie dazu erforderlichen Ventilationsvolumen im Rahmen einer Breath-by-Breath-Analyse (Kroidl 2007). So postulierten Sawateev et al bereits im Jahre 1987 die Bedeutung der

Spiroergometrie als wichtige Informationsquelle in der Diagnostik von myokardialer Ischämie durch Bestimmung von Atemäquivalent als wichtigste Variable für den Gasaustausch bei der Bestimmung der anaeroben Schwelle (Savvateev, Akhunova et al. 1987).

Tab. 2: Geschlechts- und altersspezifische Referenzwertberechnungen

Männer $W_{\max} = 6,773 + 136,141 \times KO - 0,064 \times A - 0,916 \times KO \times A$
Frauen $W_{\max} = 3,993 + 86,641 \times KO - 0,015 \times A - 0,346 \times KO \times A$
Formel nach Dubois: (Dubois 1916)
$KO: \text{Körperoberfläche (m}^2) = 0,007184 \times KG^{0,425} \times L^{0,725}$
$KG = \text{Körpermasse in kg}$
$L = \text{Körperlänge}$
$A = \text{Alter in Jahren}$

Quelle: J Kardol 2008; 15 (Suppl A)

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\max}$) während der Maximalbelastung ist ein objektives Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit. Sie definiert das obere Limit des kardio-pulmonalen Systems und stellt weiters die Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit bei der Spiro-Ergometrie dar. Die $VO_{2\max}$ wird in Liter pro Minute angegeben und wird zur besseren Vergleichsmöglichkeit auf die Körpermasse normiert, (siehe Tabelle 3).

Tab. 3 Formel zur Berechnung der $VO_{2\max}$ mit Berücksichtigung der Körpermasse

Männer: $VO_{2\max} \text{ (ml/min)} = -1395 - 23,06 \times A + 23,15 \times L + 9,51 \times KM$
Frauen: $VO_{2\max} \text{ (ml/min)} = 58 - 17,04 \times A + 9,97 \times L + 10,2 \times KM$
$KM = \text{Körpermasse in Kilogramm}$
$A = \text{Alter in Jahren}$
$L = \text{Länge in cm}$

Quelle: J Kardol 2008; 15 (Suppl A)

Um von der Wattleistung auf die Sauerstoffaufnahme zu kommen, kann man (nur) bei der Fahrradergometrie mit folgender Formel umrechnen (Wasserman 1999):

Tab. 4: Formel zur Berechnung der Sauerstoffaufnahme

$VO_2 = 6,3 \times KM + 10,2 \times \text{Watt}$
--

Quelle: J Kardol 2008; 15 (Suppl A)

In Tabelle 5 werden die Mess- und Berechnungsparametra der Spiroergometrie dargestellt. Für unsere Studie wurden einerseits bei der Ergometrie die kontinuierliche EKG-

Registrierung sowie der Blutdruck und bei der Spiroergometrie zusätzlich Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe gemessen und das Atemminutenvolumen der respiratorische Quotient, das ventilatorische Äquivalent für O₂, das ventilatorische Äquivalent für CO₂ sowie der Sauerstoffpuls berechnet.

Tab. 5 Parameter der Spiro-Ergometrie

Parameter	Abkürzung	Größe
Konventionelle Größen:		
EKG		
Blutdruck	RR	mmHg
Herzfrequenz	HF	l/min
Herzfrequenz-Reserve	HFR	l/min
Belastung („work rate“)	WR	Watt
Gasaustausch:		
O ₂ - Aufnahme	VO ₂	ml/min
CO ₂ -Abgabe	VCO ₂	ml/min
Respiratorischer Quotient	RQ	
O ₂ -Puls	VO ₂ /HF	mlO ₂ /Schlag/min
Aerobe Kapazität	$\Delta VO_2/\Delta WR$	ml/W/min
Ventilation:		
Atemzugvolumen	V _T	l
Atemfrequenz	AF	l/min
Atemminutenvolumen	V _E	l/min
Atemreserve	AR	l/min
Atemäquivalent für O ₂	V _E /VO ₂	
Atemäquivalent für CO ₂	V _E /VCO ₂	
Endexpiratorischer O ₂ -Partialdruck	p _{et} O ₂	mmHg
Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck	p _{et} CO ₂	mmHg
Arterieller O ₂ -Partialdruck	p _a O ₂	mmHg
Arterieller CO ₂ -Partialdruck	p _a CO ₂	mmHg
Ventilatorische Effizienz	V _E /VCO ₂ -Steigung	

Quelle: Löllgen, 2000, S. 155

Zur Auswertung der Datensätze wurden zur Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit die Parameter Watt_{max} sowie $\text{VO}_{2\text{max}}$ unter der Voraussetzung einer Ergometrie oder Spiroergometrie mit Ausbelastung anhand der in weiterer Folge näher definierten Ausbelastungskriterien verwendet.

2.3 Kriterien der Probanden- und Probandinnenauswahl

Aufgrund der oben angeführten Überlegungen war es das angestrebte Ziel dieser Dissertation, in der zu erhebenden Studie zu beweisen, dass gut trainierte Menschen mit einer überdurchschnittlich hohen Leistungsfähigkeit einen signifikant niedrigeren ADMA-Spiegel im Blut aufweisen als weniger trainierte. Zu diesem Zweck wurde die maximale aerobe Leistungsfähigkeit von 200 gesunden Personen mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien mittels symptomlimitierter (Spiro)-Ergometrie ermittelt. Die Endpunkte waren einerseits durch subjektive Symptome wie Erschöpfung, Angina Pectoris und Muskelschmerzen oder durch objektive Befunde wie ST-Senkung und Blutdruckanstieg charakterisiert.

2.3.1 Einschlusskriterien

- Gesunde Personen ohne strukturellen oder funktionellen Herzerkrankungen und mit unauffälliger klinischer Vorgeschichte (keine Arrhythmien, Tachykardien, Palpitationen oder Synkopen)
- Keine Einnahme von Medikamenten, bei denen eine Wirkung auf das Herz, insbesondere auf die kardiale Repolarisationsphase und die sympathische Aktivität bekannt ist.
- Unauffälliger klinischer körperlicher Untersuchungsbefund
- Unauffälliges Ruhe- und Belastungselektrokardiogramm
- Unauffällige Blutdruckparameter
- Alter: 25-65 Jahre
- Unterschiedliches Leistungsniveau

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Koronaranamnese mit Status post Myocardinfarkt
- Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA)
- Personen mit Herzrhythmusstörungen, Stoffwechselstörung (insbesondere Diabetes mellitus)
- Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit
- Unmöglichkeit einer Ausbelastung (zum Beispiel orthopädische Ursachen, sowie Medikamente, die den Ca⁺⁺-Metabolismus beeinflussen).

2.3.3 Kontraindikationen

Nach Niederberger et al. hat sich die Einteilung in absolute und relative Kontraindikationen bewährt (Niederberger 1978).

Tab. 6: Einteilung der Kontraindikationen in der Fahrradergometrie

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Akutes Koronarsyndrom	Hauptstammstenose
Symptomatische Herzrhythmusstörung und/oder eingeschränkte Hämodynamik	Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades
Symptomatische hochgradige Aortenstenose	Bekannte Elektrolytstörungen
Akute Lungenembolie	Arterielle Hypertonie (RR > 180/100mmHg)
Akute Karditis (Endo-, Myo-, Perikarditis)	Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
Akute Aortendissektion	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
Fieberhafte Infekte	Höhengradige AV-Blockierungen
Akute Phlebothrombose der unteren Extremität	Physische oder psychische Beeinträchtigungen
	Anämie
	Fehlende Motivation

Quelle: J Kardol 2008; 15 (Suppl A)

2.4 Vorbereitungsphase

Die freiwilligen Teilnehmer und Teilnehmerinnen bekamen zunächst ein Informationsblatt (siehe Anhang) zugeschickt. Die Untersuchung wurde streng nach den entsprechenden

Richtlinien der Österreichischen Ärztekammer durchgeführt, es fand weder eine Intervention bei den Probanden und Probandinnen statt noch wurden die Blutproben manipuliert oder einer genetischen Untersuchung zugeführt und weiters wurde die gesetzliche ärztliche Schweigepflicht strikt eingehalten (sofortige Nummernzuteilung, statistische Berechnungen ohne Namen). Bei der Eingangsuntersuchung wurde eine medizinische Anamnese durch einen Facharzt für Leistungsphysiologie erhoben, in der die Personen nach bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen und der regelmäßigen oder auch zeitweisen Einnahme von Medikamenten befragt wurden. Nach Durchführung einer klinischen Untersuchung sowie Erstellen einer Trainingsanamnese erfolgten ein 12-Kanal Ruhe-EKG sowie eine Blutdruckmessung. Bei den in der folgenden Abbildung dargestellten 12 Elektrodenanordnung handelt es sich um die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven, die unipolaren Extremitätenableitungen aVL, aVR und aVF nach Goldberger und die ebenfalls unipolaren Brustwandableitungen V₁ bis V₆ nach Wilson (Fletcher and Leon 2001).

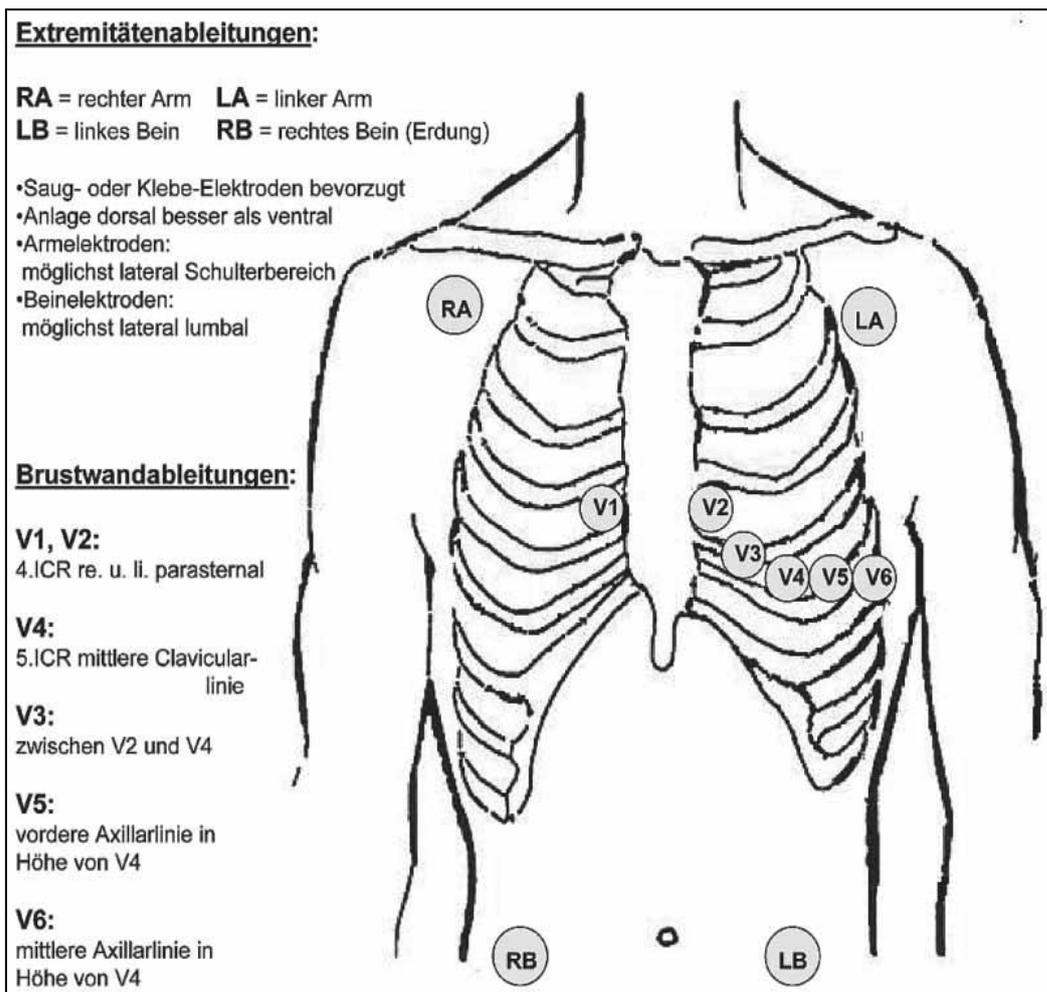


Abb. 12: Unipolare Brustwandableitungen V₁ bis V₆ nach Wilson

Vor der Durchführung des jeweiligen Belastungstests wurden noch die Blutabnahmen im nüchternen Zustand zur Bestimmung von Blutbild, klinischer Chemie, sowie Harnbefunde, vorgenommen.

- Blutbild: Das rote Blutbild umfasst die Bestimmung von Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH (mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge eines Erythrozyten), MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration), MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) und das weiße Blutbild (Bestimmung von Leukozyten: stabkernige, segmentkernige und eosinophile Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten) und Thrombozyten.
- Klinische Chemie: Es wurden Blutzucker, Gamma-GT, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin bestimmt.

Weiters wurden Blutproben zur Bestimmung von ADMA (siehe Kapitel 2.6) abgenommen, bei 3000×G zentrifugiert und das Serum bei -70 Grad Celsius eingefroren.

Für die Durchführung der Fahrradergometrie beziehungsweise der Spiroergometrie sollten für alle Probandinnen und Probanden die folgenden gleichen Voraussetzungen gelten:

- Normale Körpertemperatur
- Die letzte Mahlzeit sollte mindestens zwei Stunden vor der Belastung liegen
- Kein Alkohol am Vortag und am Untersuchungstag
- Keine schweren physischen und psychischen Belastungen in den letzten 24 Stunden

Die Belastungstests wurden jeweils in Innsbruck, Vorarlberg, Graz und Wien nach oben genannten gleichen Kriterien durchgeführt.

Die Kosten der Laborbestimmungen wurden vom Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie der Medizinischen Universität Wien getragen.

2.5 Testphase

2.5.1 Belastungsprofil

Die Belastbarkeit ist jene Belastungsintensität, mit der eine Person belastet werden kann, ohne dass schwerwiegende pathologische Befunde oder Symptome auftreten.

Das Belastungsprofil der durchgeführten (Spiro-)Ergometrien orientierte sich nach der österreichischen kardiologischen Gesellschaft:

- Bei den untrainierten Personen erfolgte die Belastungssteigerung in 2-Minuten-Stufen mit einer Anfangsbelastung von 25 Watt.
- Bei den trainierten Personen wurde die Stufenhöhe entsprechend der geschätzten Leistung, entweder aufgrund der Trainingsanamnese oder einer früheren Ergometrie, gewählt. Die Anfangsbelastung betrug ein Fünftel der individuellen Erwartung. Die Belastungssteigerung erfolgte, wie bei den Untrainierten, in 2-Minuten-Stufen.
- Um den peak-VO₂ zu erreichen, soll die Ausbelastung nach Wasserman in 12 Minuten erreicht werden. Es kann bei einer Testdauer von 8-16 Minuten die höchste Leistung erbracht werden (Wasserman 1999), S.132).

2.5.2 Abbruchkriterien

Die Abbruchkriterien sind in Tabelle 7 klar definiert (Pokan 2009). Betreffend Blutdruck ist zu erwähnen, dass wir uns in unserer Studie bei den Spiro-Ergometrien nach der folgenden Formel von Haber richteten (Tomasits 2008).

Tab. 7: Abbruchkriterien der (Spiro)-Ergometrie

Absolute Abbruchkriterien	Relative Abbruchkriterien
Ischämie und RR _{sys} Abfall mind. 10 mmHg trotz Belastungsanstieg	Erschöpfung, Luftnot, Giemen, Beinkrämpfe oder Claudicatio
Zunehmende cerebrale Symptomatik (Ataxie, Verwirrtheit, Präsynkope)	ST- oder QRS-Veränderungen (>0,2 mV) oder ausgeprägter Lagetypwechsel
Eindeutige Angina Pectoris	Zunehmende Angina Pectoris
Anhaltende ventrikuläre Tachykardie	Schenkelblock oder intraventrikuläre Tachykardien, Blockierungen oder VH-Flimmern
Erschöpfung der untersuchten Person	Leistungsverzögerung, nicht von einer ventrikulären Tachykardie zu unterscheiden
Zeichen verminderter peripherer Perfusion (Zyanose oder Blässe)	Trittfrequenz < 40 U/min
ST-Elevation um mind. 0,1 mV in Ableitung ohne pathologische Q-Wellen (nicht aVR oder V1)	Maligne Arrhythmien, Triplets, supraventrikuläre Extrasystolen
	Abfall RR _{sys} mind. um 10 mmHg bei Belastung
	RR _{sys} 250 mmHg und/oder RR _{diast} 115 mmHg

Quelle: J Kardol 2008; 15 (Suppl A)

Tab. 8: Oberer Grenzwert für den systolischen Belastungsblutdruck

$RR_{\text{sys}} = 145 + \frac{1}{3} \times \text{Alter in Jahren} + \frac{1}{3} \times \text{Leistung in Watt}$
--

Quelle: Tomasits/Haber, S.120

2.5.3 Belastungs-EKG

Beim Belastungs-EKG wurde ein Elektrokardiogramm mittels 12-Kanal-EKG, während der Patient, unter Aufsicht und fortlaufender Registrierung und automatischem zweiminütlichen Ausschrieb des EKG mit 25mm/s Papiervorschub, auf einem Fahrradergometer mit einer Belastungssteigerung nach jeweils 2 Minuten belastet wurde.

2.5.4 Ausbelastungskriterien

Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit setzt eine maximale Ausbelastung voraus. Aus diesem Grund wurden für unsere Studie ausschließlich nur die Datensätze der Ergometrien und Spiroergometrien verwertet, bei denen eine Belastung bis zur Erschöpfung, charakterisiert durch folgende Kriterien, erzielt werden konnte:

- Herzfrequenzplateau: unterliegt interindividuellen Schwankungen und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die Herzfrequenz steigt bei Belastung proportional zur Leistung und O₂-Aufnahme an, bei mehr als 80 % der Watt_{max} tritt eine Abflachung auf. Diese ist manchmal schwer erkennbar und es oblag in einigen Fällen der Erfahrung des Leistungsphysiologen, diese zu erkennen und zu beurteilen.
- Levelling off der VO₂-Kurve oder Peak VO₂: Laut Pokan et al wird die VO_{2max} durch eine mechanische und neuromuskuläre Begrenzung der Atemtiefe limitiert, und dadurch kommt es zu einer deutlichen Abflachung des Atemzugvolumens. (Pokan, Schwabergger et al. 1995). In einigen Spiro-Ergometrien war das levelling off jedoch nicht eindeutig erkennbar. Laut Hollmann kommt es im Gegensatz zu Laufbandbelastungen bei Fahrradergometerarbeit zur Gewebsazidose der kleineren beanspruchten Muskelmasse und daher kurz vor Erreichen dieses Phänomens zum Belastungsabbruch (Hollmann 2000) S.343).
- Maximaler respiratorischer Quotient (> 1,1): Als RQ bezeichnet man den Quotienten des pro Zeiteinheit abgegebenen Kohlendioxidvolumens (VCO₂ l/min) zum aufgenommenen Sauerstoffvolumen (VO₂ l/min). $RQ = VCO_2 / VO_2$. Der RQ spiegelt

den metabolischen Gasaustausch des Organismus wider und wird durch den Substratumsatz beeinflusst. Unter stabilen Bedingungen (steady state) hängt der RQ vom Substrat der Energiebereitstellung ab und kann zum Abschätzen des Anteils der Fett- bzw. Kohlenhydratverwertung verwendet werden. Bei hohen Belastungsintensitäten führt die Pufferung von Laktat und Verringerung des Bicarbonats zu einer metabolischen Acidose und zu einer konsekutiven Erhöhung von CO_2 im Blut, das über eine Steigerung der Ventilation abgeatmet wird. Es übersteigt die CO_2 -Produktion die O_2 -Aufnahme, sodass der RQ auf Werte über 1 ansteigt. Der RQ beträgt 1 bei reiner Kohlenhydratverstoffwechslung und bei reiner Fettverbrennung 0,7.

- Maximales Atemäquivalent für Sauerstoff (>30): ist ein Index der ventilatorischen Effizienz und beschreibt die Menge an Raumluft in Litern, die geatmet werden muss, um 1 Liter Sauerstoff aufzunehmen. Es wird durch Division des Atemminutenvolumens (AMV l/min) durch die Sauerstoffaufnahme (VO_2 l/min) berechnet. $\text{AÄ} = \text{AMV} / \text{VO}_2$. Mit Beginn einer Belastung sinkt das AÄ. Der "Punkt des optimalen Wirkungsgrades der Atmung" liegt nach Wassermann vor, wenn ein Maximum an Sauerstoffaufnahme (VO_2) mit einem relativen Minimum an Atemminutenvolumen (AMV) erreicht wird, also beim niedrigsten Wert des AÄ. Durch Zunahme der Totraumventilation bei hoher Belastung kommt es aufgrund von zu kurzen Kontaktzeiten für die O_2 Aufnahme in den Lungenkapillaren zu einem Anstieg des AÄ. (Löllgen 2000), S.160)
- Ausbleiben eines weiteren Anstiegs des Sauerstoffpulses (Quotient aus O_2 -Aufnahme/min und Herzfrequenz/min). Mit zunehmender Belastung flacht sich seine Anstiegskurve bis zum Erreichen eines Plateaus immer mehr ab. (Hollmann 2000), S.346)

Um eine exakte Erhebung der aeroben Leistungsfähigkeit vornehmen zu können, musste eine physische Ausbelastung bei einer Raumtemperatur zwischen 18 und 24 Grad erzielt werden. Die empfohlene Trittfrequenz betrug 60 bis 70 Umdrehungen pro Minute, bei maximaler Belastung > 70 Umdrehungen pro Minute. Während der Untersuchung wurden bei der Fahrrad-Ergometrie fortlaufend alle zwei Minuten EKG und Blutdruckwerte aufgezeichnet.

2.5.5 Zielsetzung

Eine Voraussetzung unserer Studie war, die maximale aerobe Leistungsfähigkeit durch maximale Ausbelastung bis zur symptomlimitierten Erschöpfung zu ermitteln. Da für die Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit keine Schwellenbestimmungen erforderlich sind, wurde bei unseren Tests kein Laktat gemessen und diente daher auch nicht als zusätzliches Ausbelastungskriterium. Von 200 Testungen konnte eine Ausbelastung mittels der oben genannten Parametra und in 182 Fällen erreicht werden. Aufgrund dieser Überlegungen waren die HF_{max} , Levelling off der VO_{2max} oder Peak- O_2 , der maximale RQ, das maximale AÄ, sowie das Ausbleiben eines weiteren Anstiegs des Sauerstoffpulses die wichtigsten Ausbelastungsparameter unserer Studie.

2.6 Bestimmung des ADMA-Gehalts im Blutserum

Die Bestimmung von ADMA erfolgte in vitro im analytischen Labor des Physiologischen Instituts in Wien mit Hilfe eines ELISA (Enzyme-linked-immunosobent-assay)-Kit. Das Elisa Kit ist ein Sandwich Enzymimmunoassay, ein immunologisches Nachweisverfahren, das auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert. Für unsere Studie wurden, wie bereits erwähnt, den Probandinnen und Probanden vor dem Belastungstest Blutproben für ein kleines Blutbild und zur Bestimmung von ADMA entnommen. Die Blutproben wurden mit Heparin als Antikoagulans 15 Minuten bei $3000\times G$ zentrifugiert und anschließend bei -70 Grad Celsius eingefroren.

Zur Vorbereitung wurden die Serumproben aufgetaut und mit einem Derivatisierungsreagenz zur Koppelung des enthaltenen ADMA versetzt. Die bereits in Reaktionspuffer verdünnten Standards (6 mal 1 Fläschchen) und Kontrollen (2 mal 1 Fläschchen) wurden bei -20 Grad Celsius gelagert und für den Test aufgetaut. Der Antikörperverdünnungspuffer wurde in 1,4 ml verdünntem BM-Waschpuffer rekonstituiert und der ADMA-Antikörper in dem rekonstituierten Antikörperverdünnungspuffer gelöst. Hierzu wurde der Inhalt jedes der 4 ADMA-Antikörper Gefäße mit je 0,5 ml rekonstituiertem Antikörperverdünnungspuffer gefüllt, 10 min inkubiert und gevortext. Der Peroxidase Antikörper wurde 1:200 in Konjugatstabilisierungspuffer verdünnt. Bei der Testdurchführung wurden die Mikrotiterplattenstreifen 5 mal mit je 250 Mikroliter verdünntem Waschpuffer gewaschen, und anschließend wurden je 60 Mikroliter

gebrauchsfertiger Standard sowie Kontrolle und je 20 Mikroliter der mit einem polyklonalen ADMA-Antiserum derivatisierten Probe in einer mit ADMA-Derivat (Tracer) vorbeschichteten 96-well Mikrotiterplatte mit 12 mal 8 Vertiefungen in Doppelbestimmung pipettiert. Danach wurden 40 Mikroliter Reaktionspuffer zu den Proben pipettiert und 10 Mikroliter Derivatisierungsreagenz in alle Vertiefungen pipettiert und sofort auf einem Horizontalschüttler 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden in jede Vertiefung 80 Mikroliter Verdünnungspuffer zugegeben und weitere 5 Minuten inkubiert. Danach wurde 50 Mikroliter verdünnter ADMA-Antikörper pro Vertiefung pipettiert, die Streifen luftdicht abgedeckt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Während der Inkubation kompetitierte das Zielantigen in der Probe mit dem an die Platte gebundenen Tracer um die Bindung der polyklonalen Antikörper. Hierbei verdrängt das Zielantigen in der Probe den Antikörper aus der Bindung an den Tracer. Daher ist die Konzentration des an den Tracer gebundenen Antikörpers umgekehrt proportional zu der Konzentration des Zielantigens in der Probe. Beim zweiten Inkubationsschritt wurde der Inhalt der Platte verworfen und mit je 250 Mikroliter verdünntem Waschpuffer 5 mal gewaschen und anschließend 200 Mikroliter verdünnter Peroxidase-Antikörper als Sekundärantikörper, der an die polyklonalen ADMA-Antikörper bindet, in alle Vertiefungen pipettiert. Wiederum wurden die Streifen abgedeckt und eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem weiteren Waschschrift zur Entfernung ungebundener Komponenten wurden je 200 Mikroliter vom Peroxidasesubstrat Tetramethylbenzidin zugegeben und 5 Minuten inkubiert. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von Säure abgestoppt. Dadurch erfolgte ein Farbumschlag von blau nach gelb. Die entstandene chromogene Verbindung wurde photometrisch bei 450 nm gemessen, und die Intensität der Farbe war umgekehrt proportional zur Konzentration des gemessenen Analyten. Das bedeutet, dass sich mit steigender Konzentration von ADMA in der Probe die Konzentration der an den Biotintracer gebundenen Antikörper reduzierte und das Signal abnahm. Parallel dazu wurde eine Standardkurve - Optische Dichte (Absorption bei 450 nm) versus Standardkonzentration - erstellt, aus der die Konzentrationen ermittelt wurden. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels 4-Parameter Funktion. Für die optische Dichte wurde eine lineare Ordinate und für die Konzentration eine logarithmische Abszisse verwendet, bei der für den Standard mit einer Konzentration 0 ein Wert kleiner als 1 eingegeben werden musste. Die Proben wurden 1:100 mit Probenpuffer verdünnt und die Standardlösungen sowie die verdünnten Proben in die Wells einer Mikropipette

pipettiert und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde die Flüssigkeit entfernt, jedoch nicht gewaschen.

2.6.1 ADMA Normwerte

Durch unterschiedliche Messmethoden ist laut Furger die Angabe eines allgemein gültigen Referenzwertes derzeit nicht möglich (Furger 2008).

Schulze postulierte 2004 als Normwert im Blutplasma eines gesunden Menschen eine Konzentration von durchschnittlich $0,7\mu\text{mol/l}$ (Schulze, Wesemann et al. 2004).

In einer nachfolgenden Studie von Schulze et al in einem Kollektiv 19- bis 75-jähriger Nichtraucher ohne Begleiterkrankungen und einem Body-Mass-Index $< 30\text{kg/m}^2$ lag die mediane mit ELISA gemessene ADMA-Konzentration im Blut bei $0,69\mu\text{mol/l}$ ($0,36 - 1,17\mu\text{mol/l}$) (Schulze 2005).

Anhand einer laborinternen Studie von Lu et al mit Proben von augenscheinlich Gesunden ($n = 32$) wurde ein weiterer Mittelwert von $0,41\pm 0,12\mu\text{mol/l}$ ermittelt (Lu 2003).

Blackwell konnte lediglich nur eine geringe inter- und intra- individuelle Abweichung von ADMA (und SDMA) bei gesunden Probandinnen und Probanden feststellen (Blackwell, O'Reilly et al. 2007).

2.7 Erstellung der Datensätze

2.7.1 Rohdaten

Für die Studie stellten sich 200 gesunde Personen im Alter von 20 und 65 Jahren zur Verfügung.

2.7.2 Studiensample

Von den 200 durchgeführten Ergometrien waren neun Prozent für den Datensatz nicht verwendbar, da eine Ausbelastung aufgrund einer oder mehrerer in Kapitel 2.5.2 beschriebenen Abbruchkriterien nicht möglich war. Bei diesen 18 Personen mussten die

Spiro-/Ergometrien vorzeitig beendet und die Daten ausgeschlossen werden. Es wurden folglich 182 Beobachtungen für den Datensatz als Studiensample verwendet.

VO_{2max} ist gesondert zu betrachten: Aus technischen Gründen konnte nur bei 88 Personen eine Spiroergometrie durchgeführt und die VO_{2max} gemessen werden. Angesichts der Tatsache, dass diese Variable viele verteilte Fehlwerte hat, die nicht zufällig verteilt sind, sondern systematisch sind, handelt es sich um einen systematischen Fehler. Zudem wurde bei keinem Patienten mit metabolischem Syndrom ein VO_{2max} Wert bestimmt. Aus diesem Grund wird zur Messung der Leistungsfähigkeit lediglich die Wattleistung herangezogen.

2.7.3 Teildatensätze

Die Datensatzerstellung wird in Tabelle 9 übersichtlich dargestellt. Die Subgruppe der Personen mit metabolischem Syndrom ist von besonderem Interesse, daher wird die Analyse auch noch nach „Nicht Metabolischem Syndrom“ (noMetSyn) und „Metabolischem Syndrom“ (MetSyn) gesondert durchgeführt. Es ergeben sich Datensätze für die Gesamtanzahl der Probandinnen und Probanden mit der Anzahl der nicht beendeten Tests sowie Teildatensätze für Studiensample, NoMetSyn und MetSyn.

Tab. 9 Datensatzerstellung

	ausgeschlossen	Personen
Rohdaten		200
Test nicht beendet	18	182
Studiensample		182
NoMetSyn		111
MetSyn		71

2.7.4 Aufteilung der Variablen

Zur statistischen Auswertung standen folgende Variablen zur Diskussion:

- Variable Geschlecht: 0-weiblich, 1-männlich
- Variable Alter
- Variable Body Mass Index (BMI)

- Variable Metabolisches Syndrom: 0-Nein, 1-Ja
- Variable Gesamtcholesterin
- Variable HDL-Cholesterin
- Variable Cholesterinquotient: Berechneter Quotient aus Gesamtcholesterin/HDL
- Variable Nikotin: 0- Nichtraucher, 1-Raucher
- Variable Zig/Tag: Anzahl der Zigaretten pro Tag
- Variable W_{\max} /kg KM korr: Maximale Wattleistung pro Kilogramm Körpermasse unter Berücksichtigung der geringeren Muskelmasse der Frauen bei gleicher Körpergröße und Gewicht.
- Variable relCRF: Leistungsfähigkeit in Prozent unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Gewicht, abgeleitet von Referenzwertformel der ÖKG.
- Variable relVO_{2max}: Diese Variable wurde aufgrund des systematischen Fehlers gesondert betrachtet. (Siehe Kapitel 2.8.2)
- Variable Triglyceride
- Variable ADMA

Vier Personen haben Fehlwerte in den Variablen Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride sowie in der abgeleiteten Variable Cholesterinquotient.

3 Ergebnisse

Die statistische Auswertung erfolgte mit PASW Statistics SPSS Version 17.0.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Univariat

3.1.1.1 Nominale Variablen

Als nominale Variablen werden Variablen mit einer ungeordneten Menge von fix vorgegebenen möglichen Werten bezeichnet. In unserer Studie sind das die Variablen Geschlecht, metabolisches Syndrom sowie Nikotinkonsum.

Die Unterteilung erfolgt in *Gesamt* (Studiensample) sowie *Metabolisches Syndrom* (MetSyn) und *Nicht Metabolisches Syndrom* (NoMetSyn) (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Verteilung der nominalen Variablen

	Studiensample		NoMetSyn		MetSyn	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Geschlecht						
Weiblich	31	17,0	31	27,9	0	0
Männlich	151	83,0	80	72,1	111	100
Gesamt	182	100,0	111	100	111	100
Metabolisches Syndrom	Studiensample					
	Häufigkeit	Prozent				
	NoMetSyn	61				
	MetSyn	39				
	Gesamt	100				
Nichtraucher/ Raucher	Studiensample		NoMetSyn		MetSyn	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
	Nichtraucher	86,3	86	77,5	71	100
	Raucher	13,7	25	22,5		
	Gesamt	100	111	100		

Die Verteilung der Variablen Geschlecht, Nikotinkonsum sowie metabolisches Syndrom erfolgt in den folgenden Abbildungen in Form von Histogrammen.

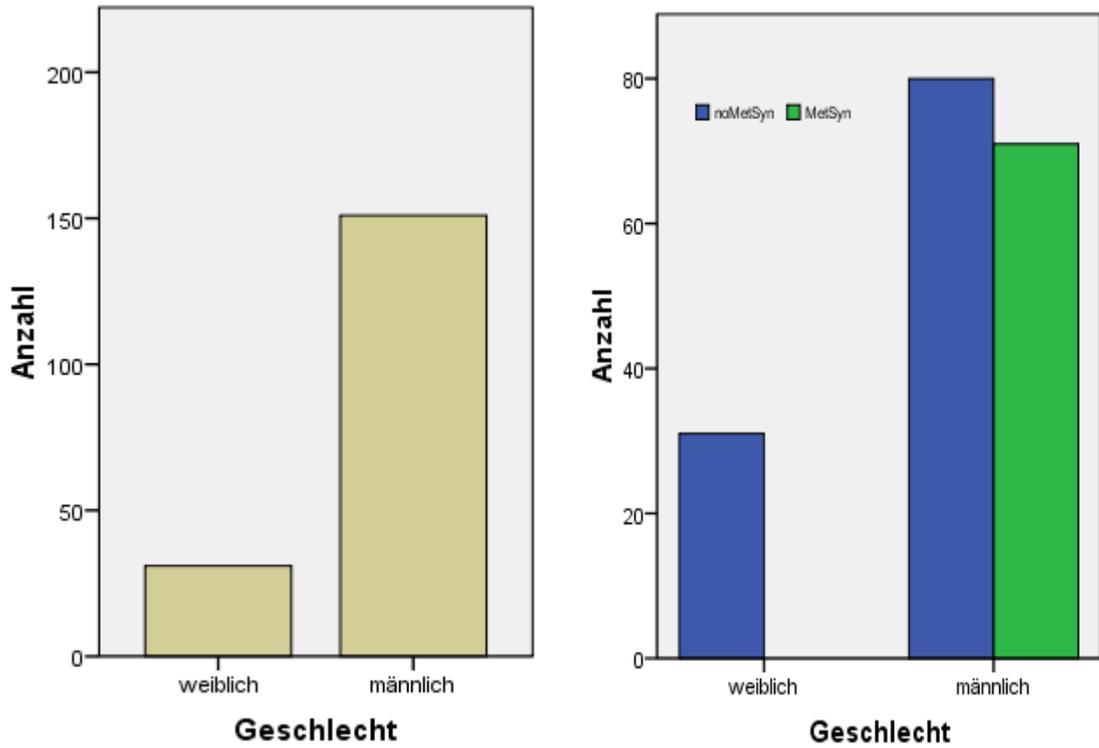


Abb. 13 Verteilung der Variable Geschlecht in NoMetSyn und MetSyn

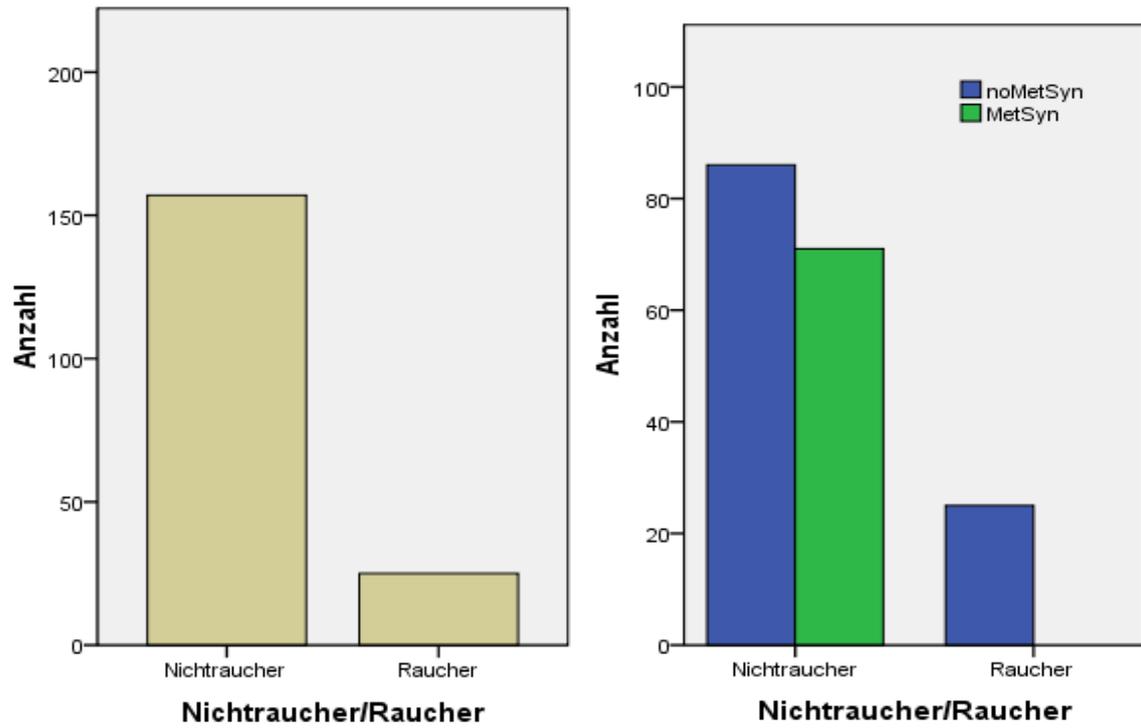


Abb. 14: Verteilung der Variable Nichtraucher/Raucher

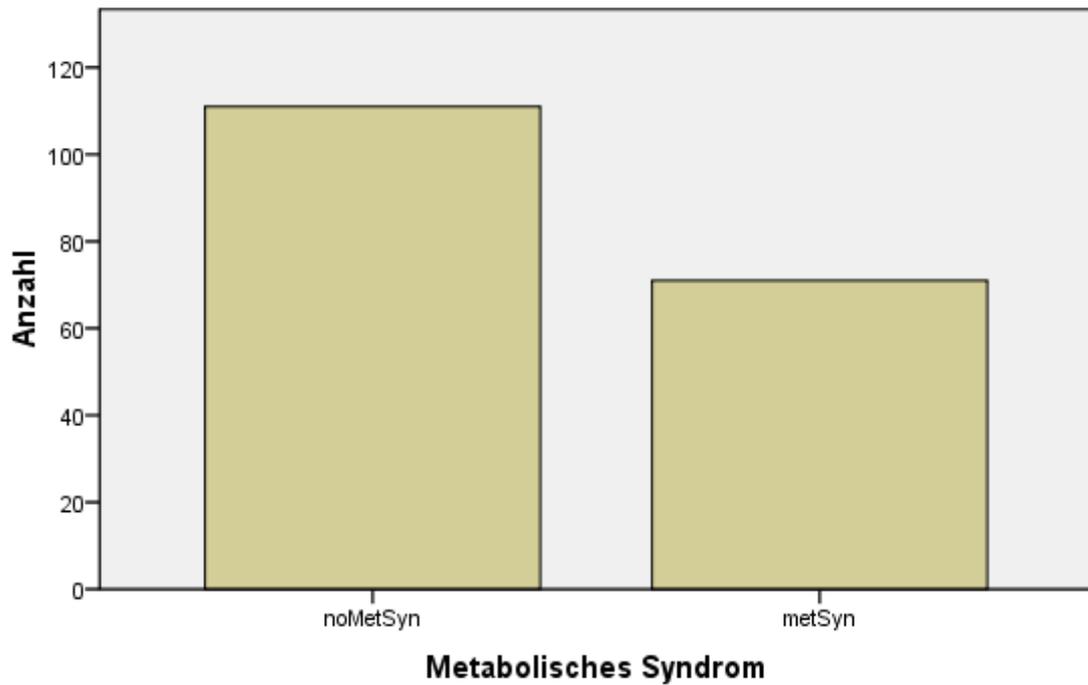


Abb. 15: Verteilung der Variable Metabolisches Syndrom

3.1.1.2 Metrische Variablen:

Metrische Variablen sind Variablen mit kontinuierlichen Messwerten. In unserer Studie werden folgende metrische Variablen aufgelistet:

- Alter
- W_{\max} /kgKM korr
- Rel CRF
- ADMA
- BMI
- Zigaretten pro Tag
- Gesamtcholestein
- HDL-Cholesterin
- Chol/HDLQuotient
- Triglyceride

Die Kenngrößen werden für *Studiensample*, *noMetSyn* und *MetSyn* getrennt ermittelt und in einer gemeinsamen Tabelle sowie in Histogrammen dargestellt.

Tab. 11: Verteilung der metrischen Variablen

	Alter [Jahre]	Wmax /kgKM korr	relCRF [%]	ADMA [μmol/L]	BMI	Zig/ Tag	Chol [mg/dL]	HDL [mg/dL]	Chol/HDL Quotient	Triglyc [mg/dL]
Studiensample										
Gültig	182	182	182	182	182	182	178	178	178	178
Fehlend	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4
Mittelwert	40,68	3,10	127,31	,65	26,54	1,55	200,19	56,64	3,86	137,70
Standard- abweichung	14,97	1,2	34,04	,15	5,44	4,56	37,81	18,28	1,32	79,24
Minimum	19	1,2	73	,34	18,2	0	116	20	1,882	10
Perzentile										
25	24	2,08	102	,54	21,82	,0	173,75	42	2,85	82
50	41,5	2,91	121	,63	25,61	0	200	54	3,66	117
75	55	3,85	146	,74	30,47	0	223,25	68	4,58	175,25
Maximum	66	7,5	231	1,22	54,9	20	318	122	8,49	435
No MetSyn										
Gültig	111	111	111	111	111	111	108	108	108	108
Fehlend	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
Mittelwert	31,48	3,81	141,86	,69	23,40	2,54	195,06	62,94	3,326	107,19
Standard- abweichung	10,8	1	33,88	,15	4,137	5,63	39,20	18,70	1,102	54,23
Minimum	19	1,5	74	,43	18,2	0	116	20	1,882	10
Perzentile										
25	23	3,08	115	,57900	21,008	,00	165,00	49,00	2,56109	72,50
50	28	3,66	137	,677300	22,491	,00	193,00	61,00	3,16485	96,00
75	40	4,47	169	,790900	25,083	,00	219,75	75,00	3,73196	128,75
Maximum	65	7,5	231	1,2210	54,9	20	318	122	8,486	291
MetSyn										
Gültig	71	71	71	71	71	71	70	70	70	70
Fehlend	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Mittelwert	55,07	2,01	104,56	,574	31,434	0	208,1	46,93	4,68	184,76
Standard- abweichung	7,16	,374	18,25	,101	3,1126	,0	34,34	12,44	1,22	88,57
Minimum	36	1,2	73	,340	25,6	0	124	28	2,32	62
Perzentile										
25	52	1,7	89	,517	29,43	0	182	38	3,96	117,5
50	56,5	1,97	102	,571	31,34	0	205,5	44	4,47	159,5
75	60	2,29	116	,643	33,1	0	232,25	54,25	5,32	244
Maximum	66	2,8	146	,804	46,2	0	296	85	7,93	435

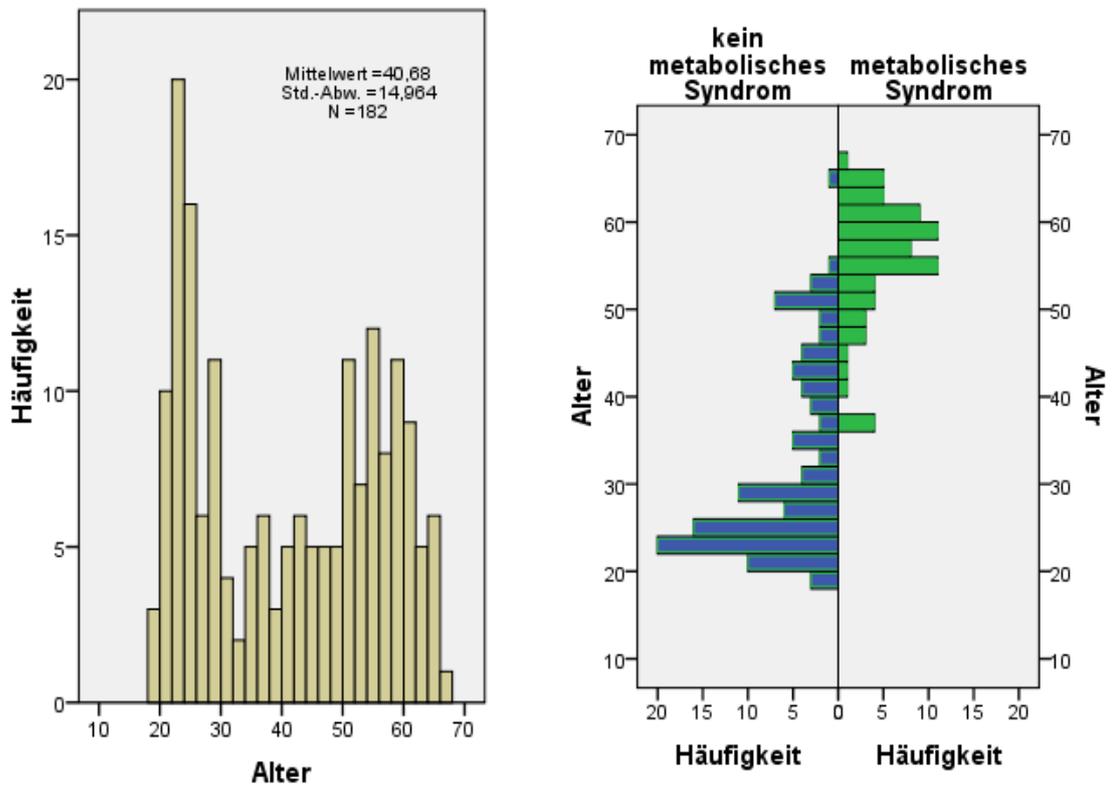


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Variable Alter

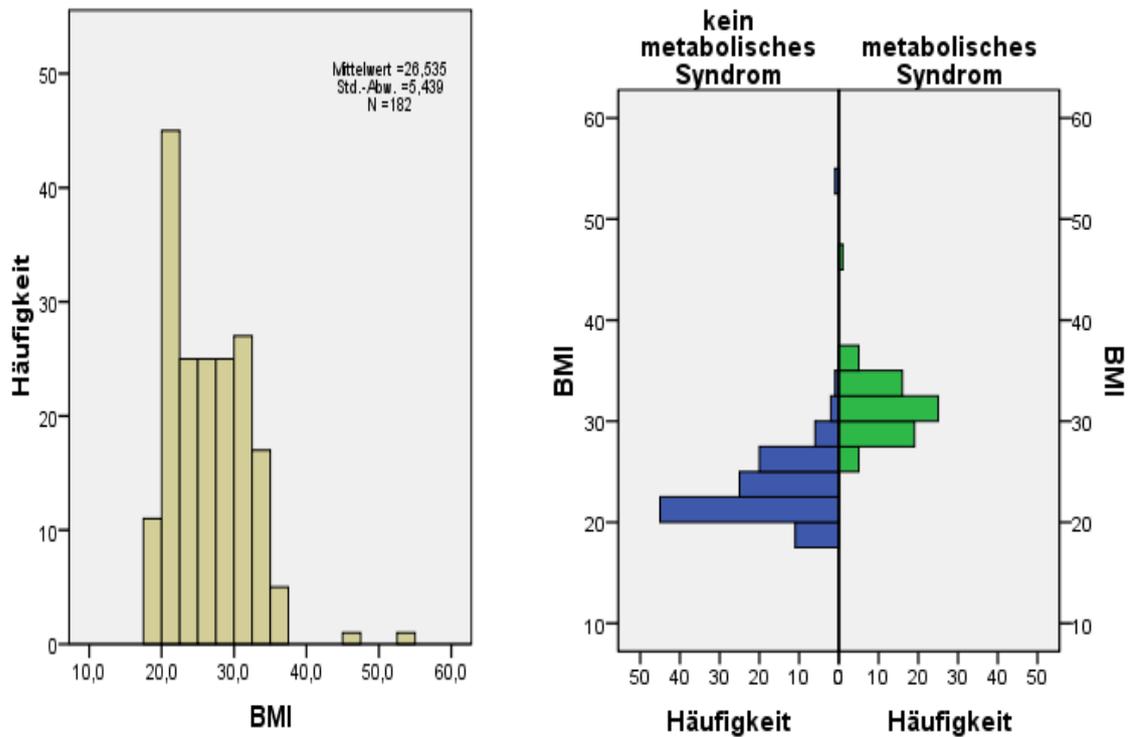


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Variable BMI

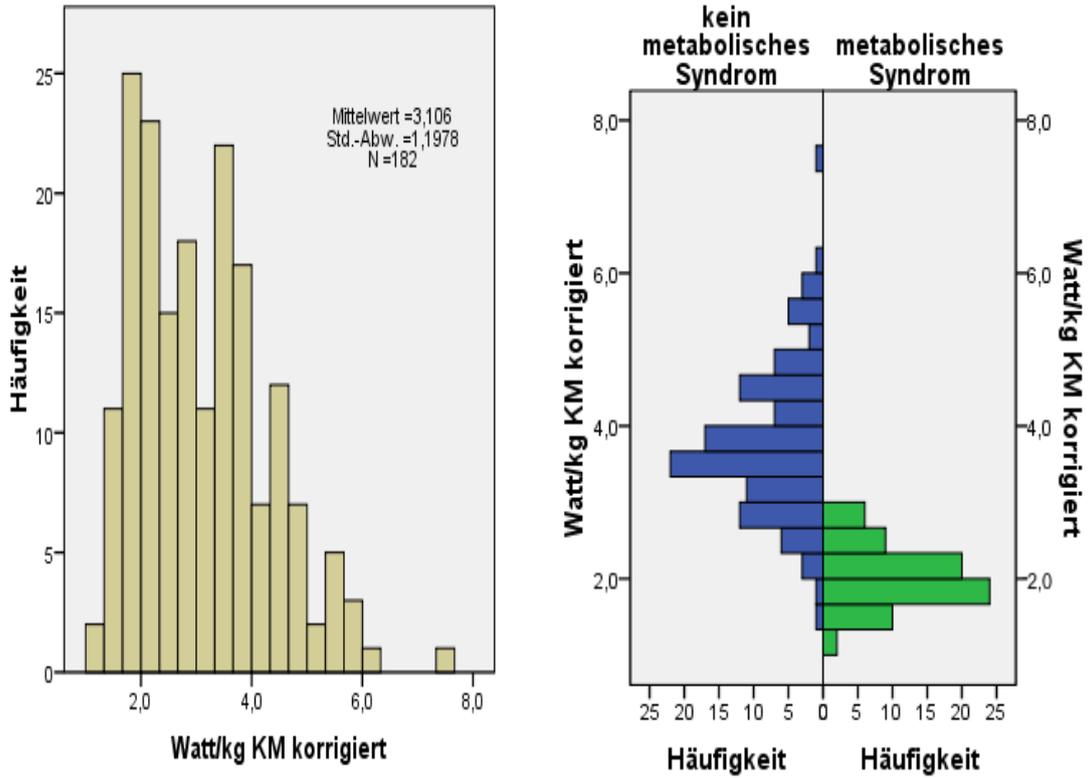


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Variable Wmax/kg KM korrigiert

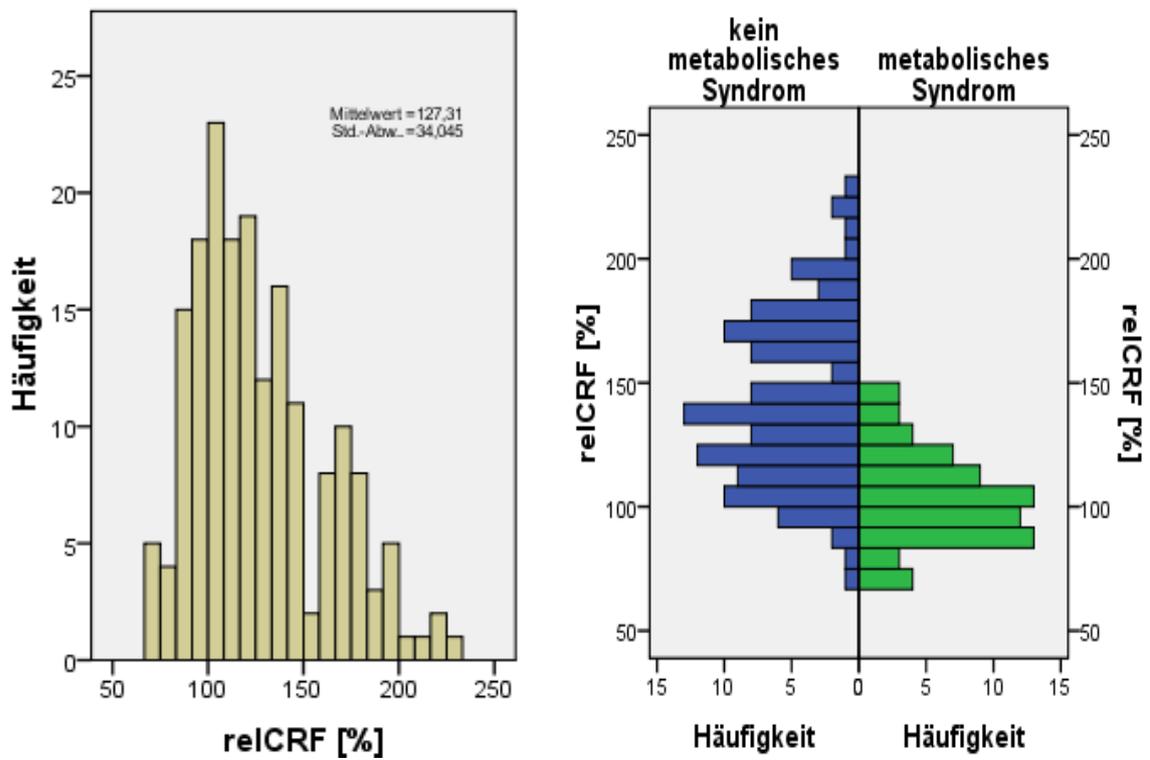


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Variable rel CRF

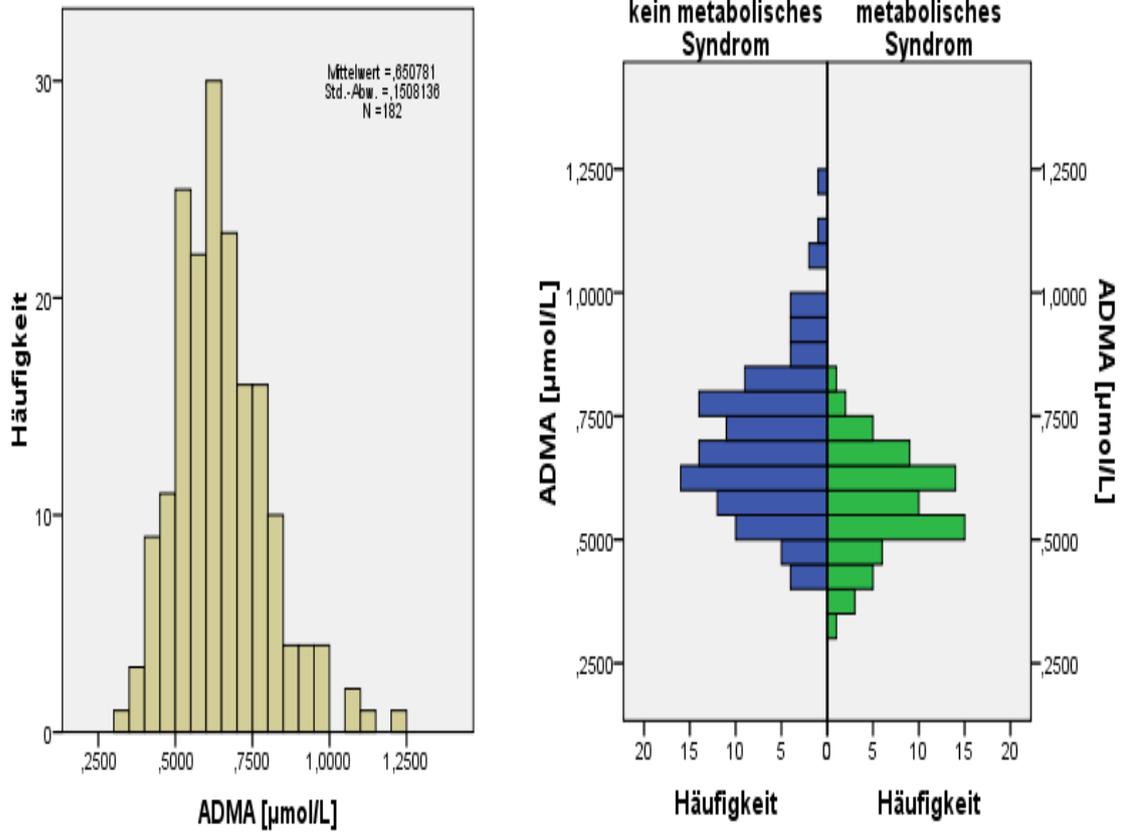


Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Variable ADMA

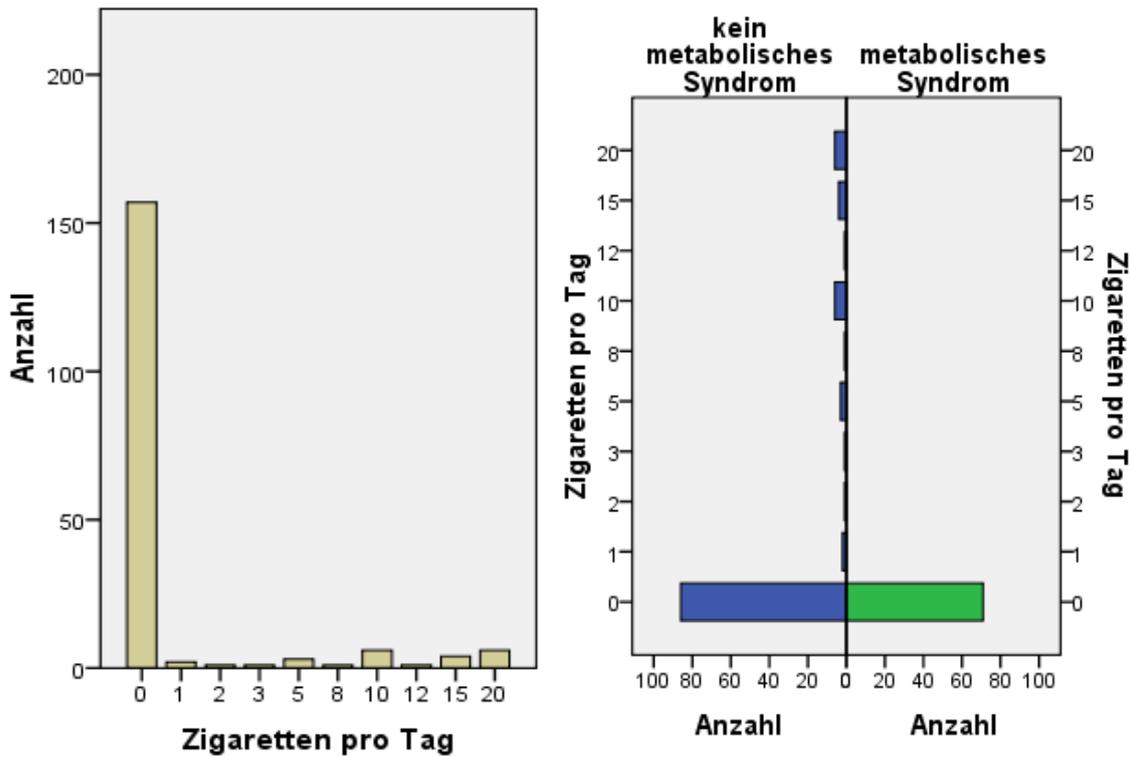


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Variable Zig/Tag

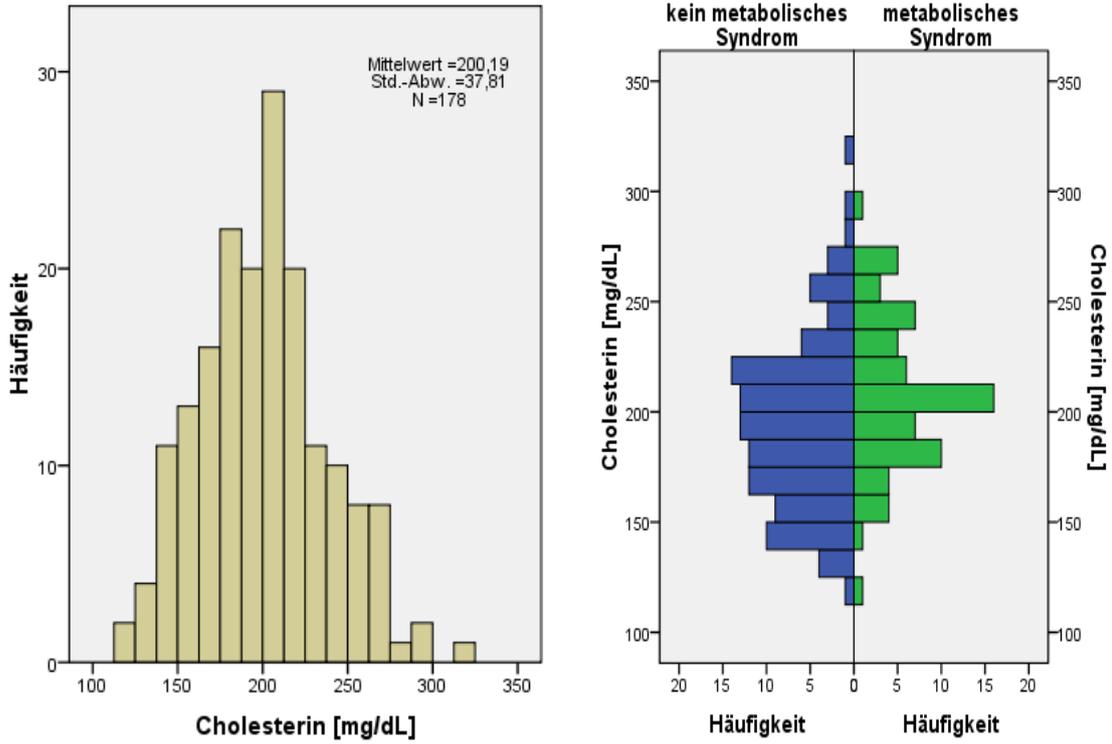


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der Variable Gesamtcholesterin

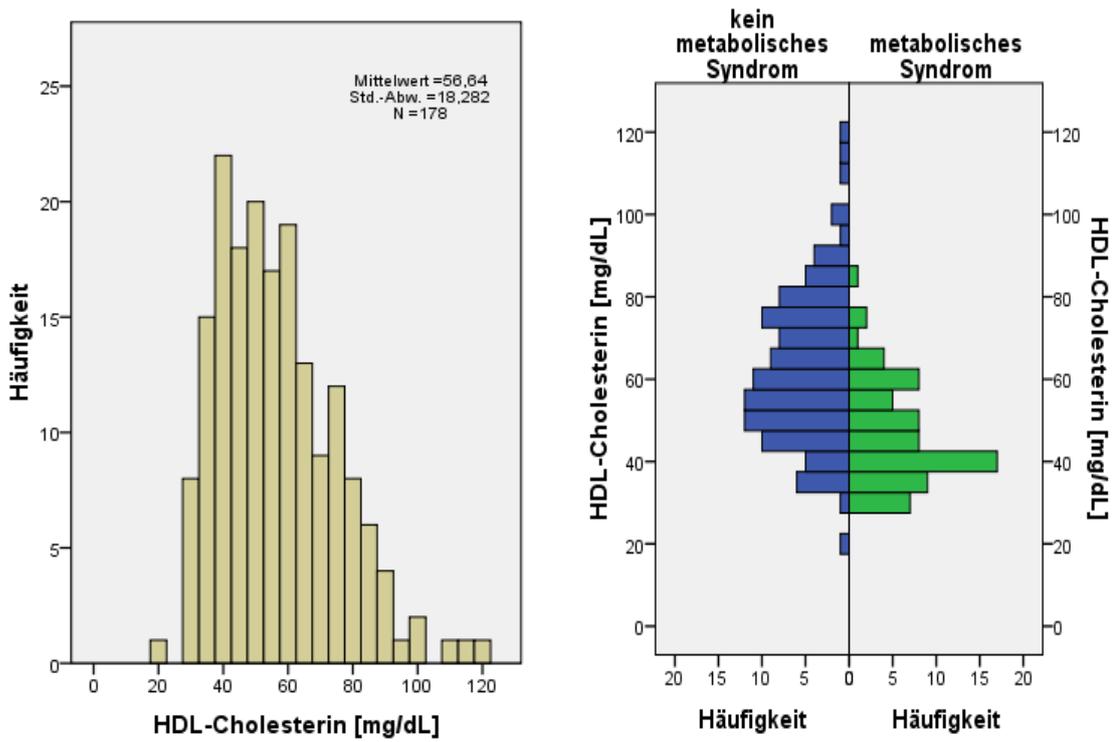


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Variable HDL-Cholesterin

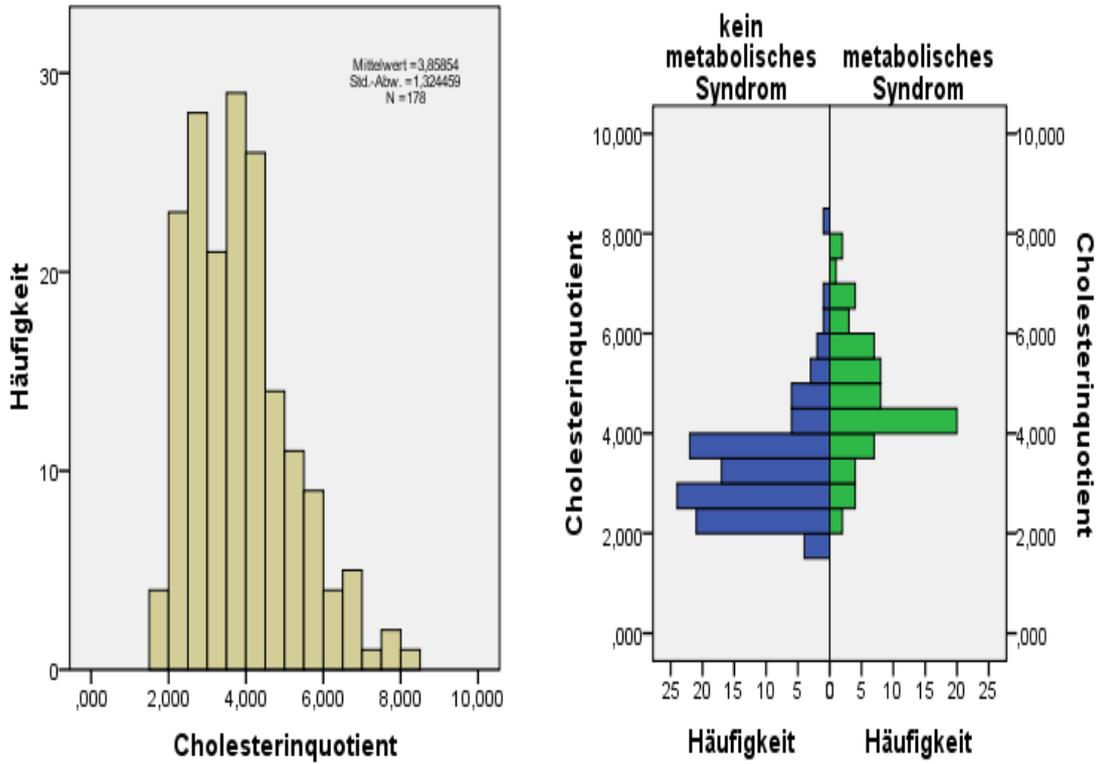


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der Variable Chol/HDL

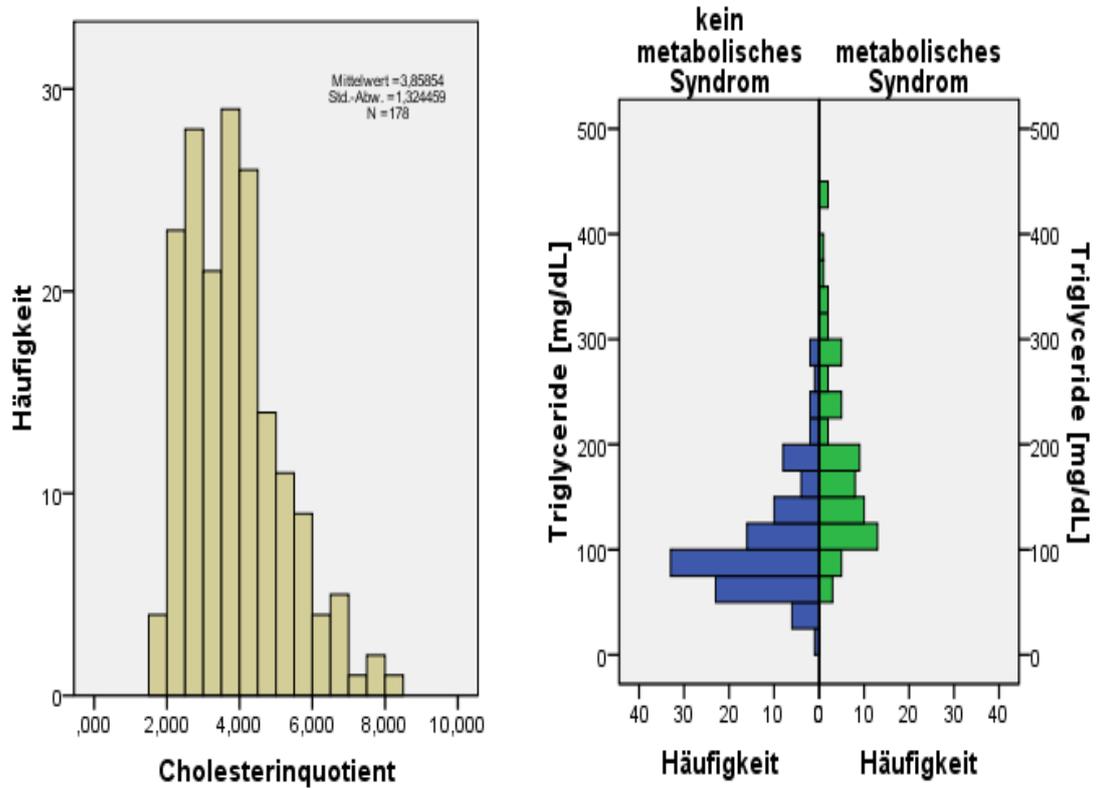


Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der Variable Triglyceride

Die Probanden mit metabolischem Syndrom weisen eine deutlich höhere Alters- und BMI-Verteilung, eine stark verringerte Leistungsfähigkeit sowie etwas höhere Werte für den Cholesterinquotient und die Blut-Triglyceride sowie leicht niedrigere ADMA-Werte auf. Weiters sind sie allesamt männliche Nichtraucher.

3.1.2. Bivariat

Nach der univariaten Beschreibung werden die Variablen in der vorliegenden Studie gemeinsam anhand bivariater Verteilungen analysiert. Es werden folgende Kombinationen betrachtet:

- Nominal/Nominal
- Nominal/Metrisch
- Metrisch/Metrisch

3.1.2.1 Nominal/Nominal

Die Unterteilung von Nominal/Nominal erfolgt in einer Kreuztabelle und Balkendiagrammen mit Gruppierungsvariablen.

Tab. 12: Kreuztabelle Nichtraucher/Raucher und Geschlecht

		Nichtraucher	Raucher	Gesamt
Studiensample				
Geschlecht				
	Weiblich	23	8	31
	Männlich	134	17	151
	Gesamt	157	25	182
No Met Syn				
Geschlecht				
	Weiblich	23	8	31
	Männlich	63	17	80
	Gesamt	86	25	111
Met Syn				
Geschlecht				
	Männlich	71	0	71
	Gesamt	71	0	71

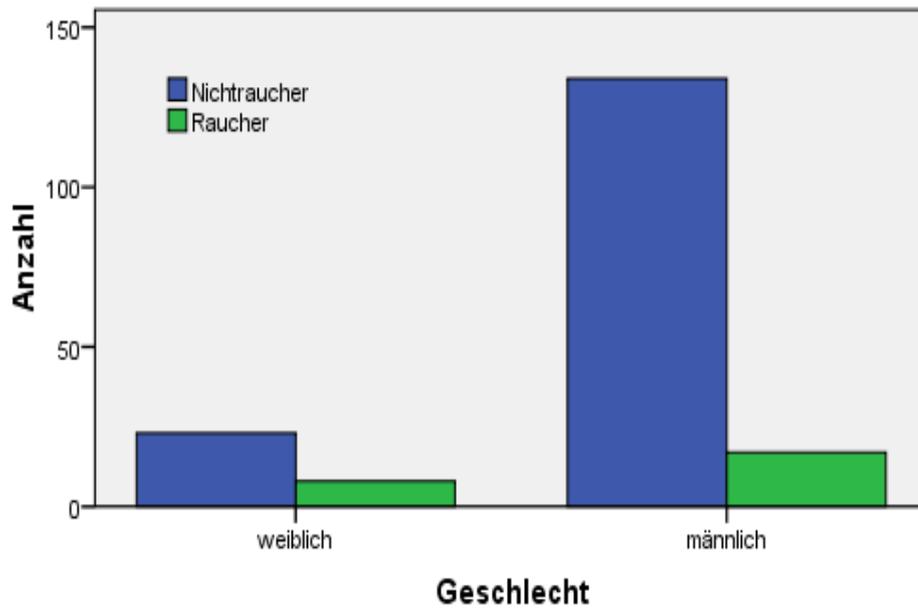


Abb. 26: Verteilung der Variablen Nichtraucher/Raucher und Geschlecht (Studiensample)

3.1.2.2 Nominal/Metrisch

Verteilung der Variablen in Histogrammen

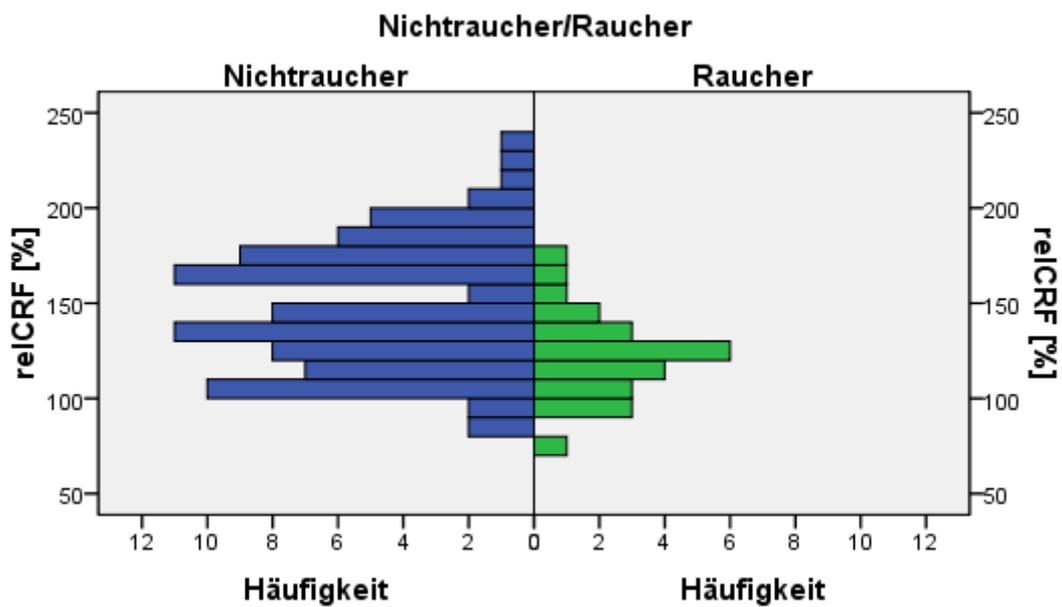


Abb. 27: Verteilung der Variablen Nichtraucher/Raucher und relCRF (noMetSyn)

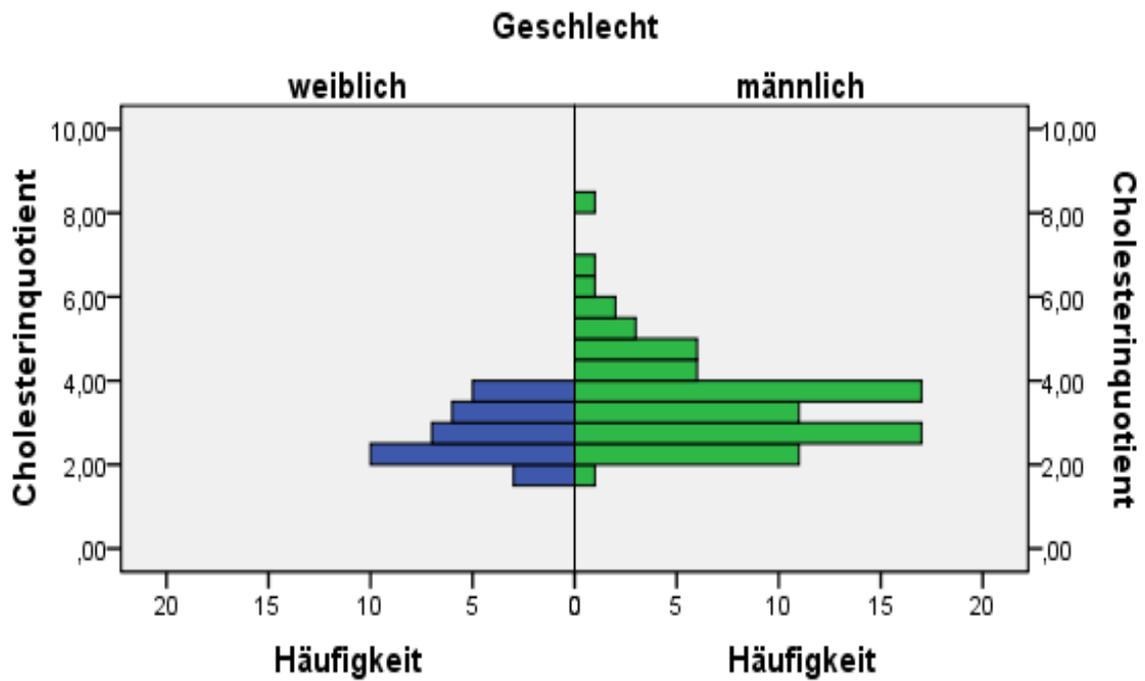


Abb. 28: Verteilung der Variablen Geschlecht und Chol/HDL (noMetSyn)

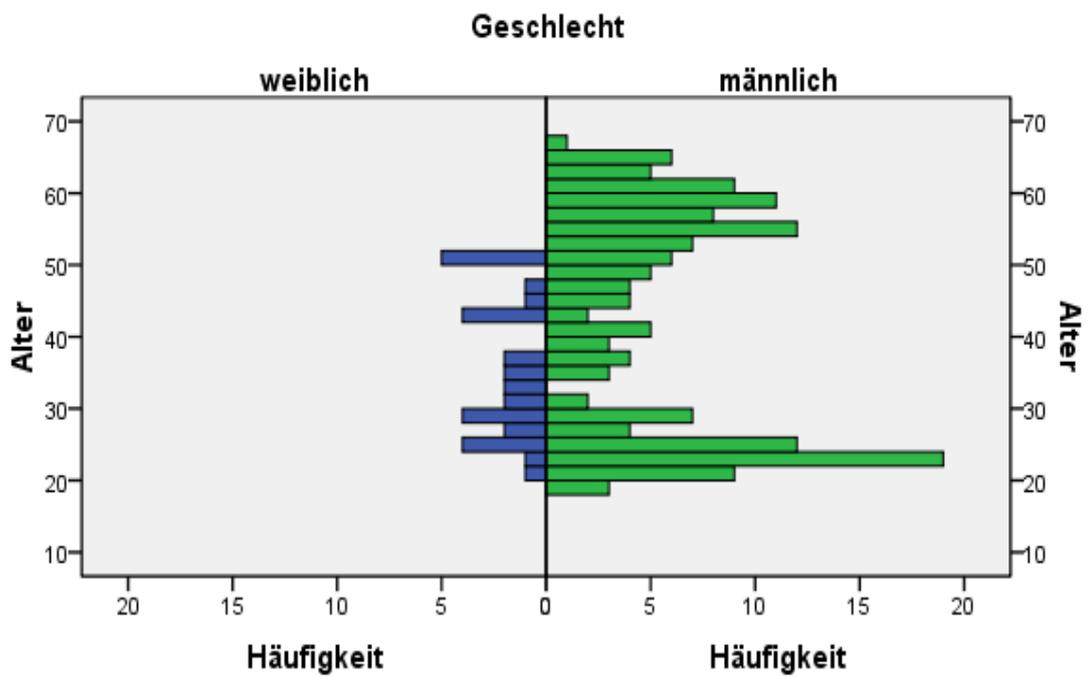


Abb. 29: Verteilung der Variablen Geschlecht und Alter (Studiensample)

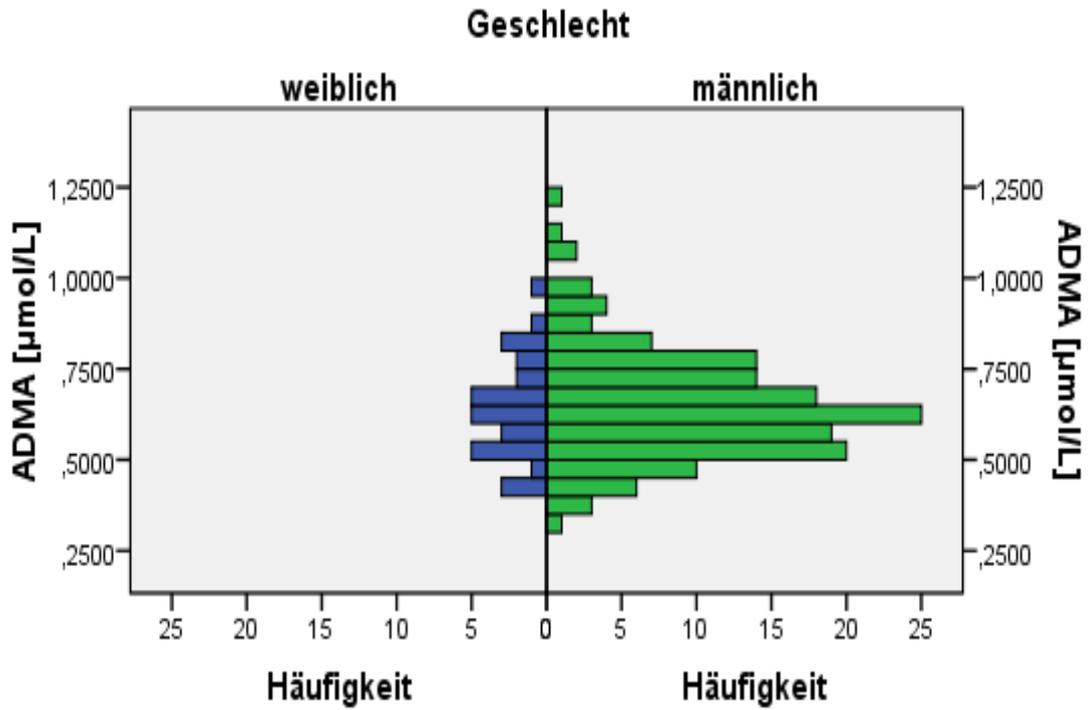


Abb. 30: Verteilung der Variablen Geschlecht und ADMA (Studiensample)

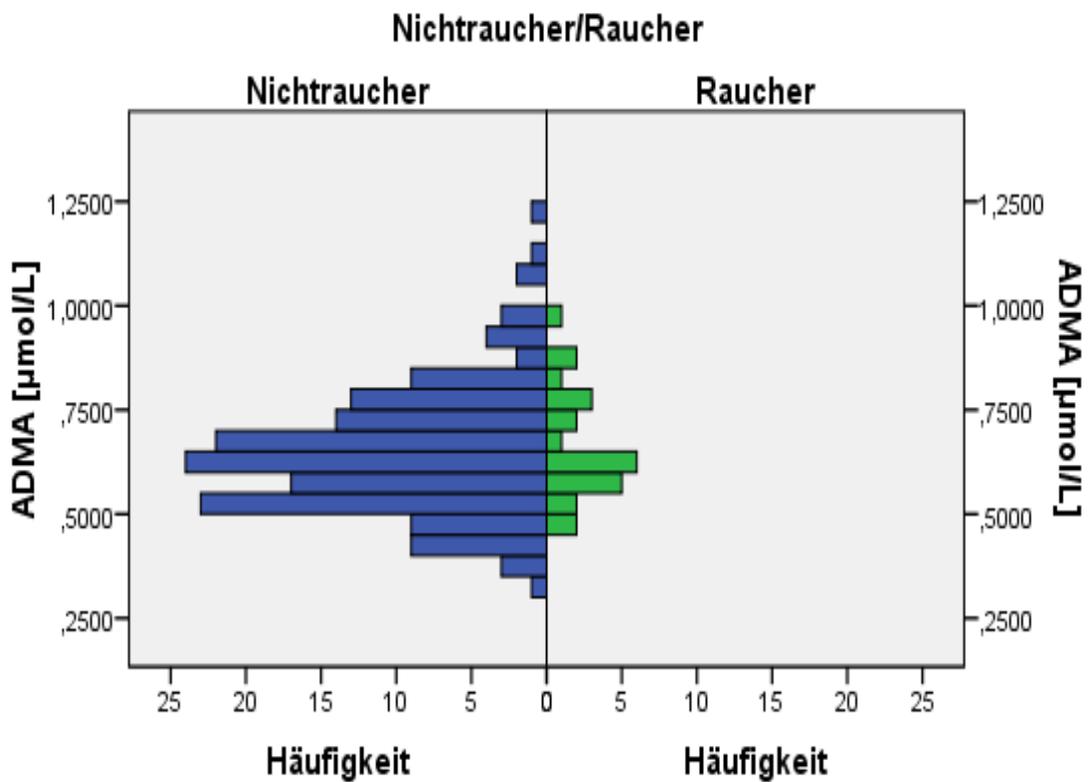


Abb. 31: Verteilung der Variablen Nichtraucher/Raucher und ADMA (Studiensample)

3.1.2.3 Metrisch/Metrisch

Verteilung der Variablen in Scatterplots

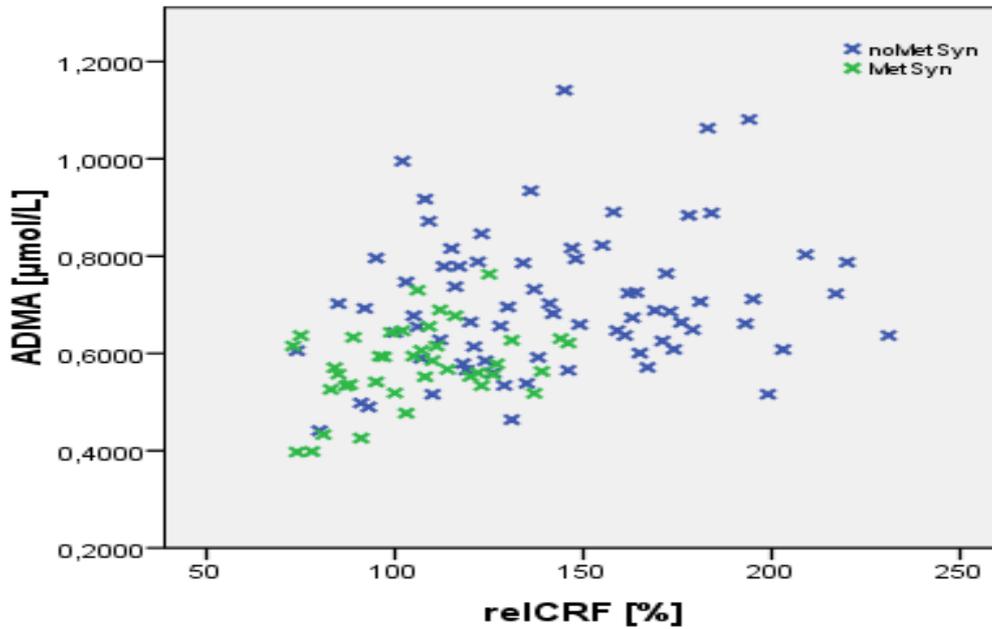


Abb. 32: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable rel CRF

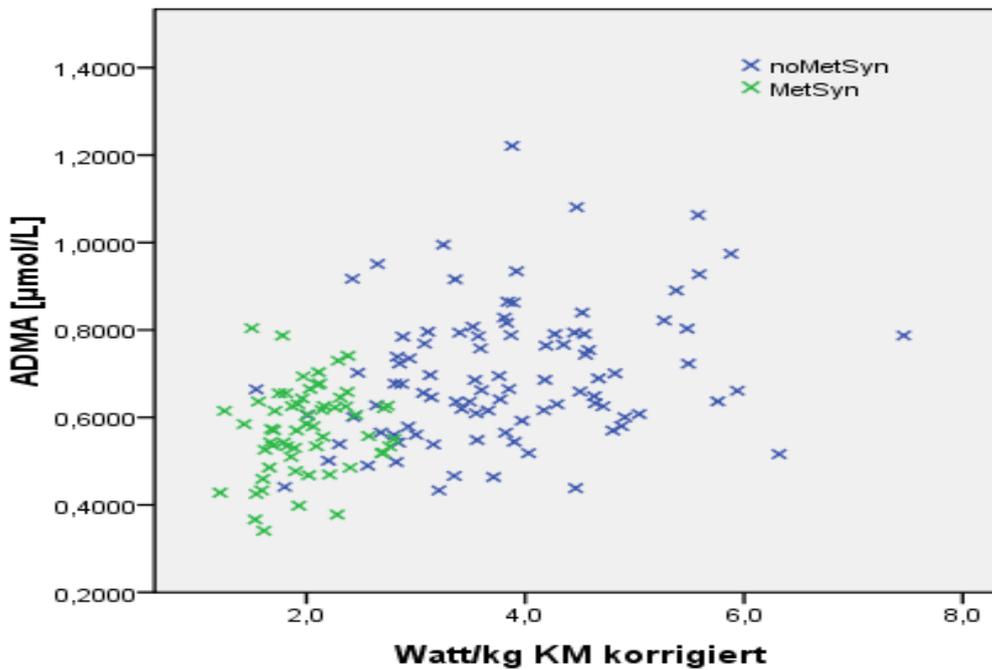


Abb. 33: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Wmax korr

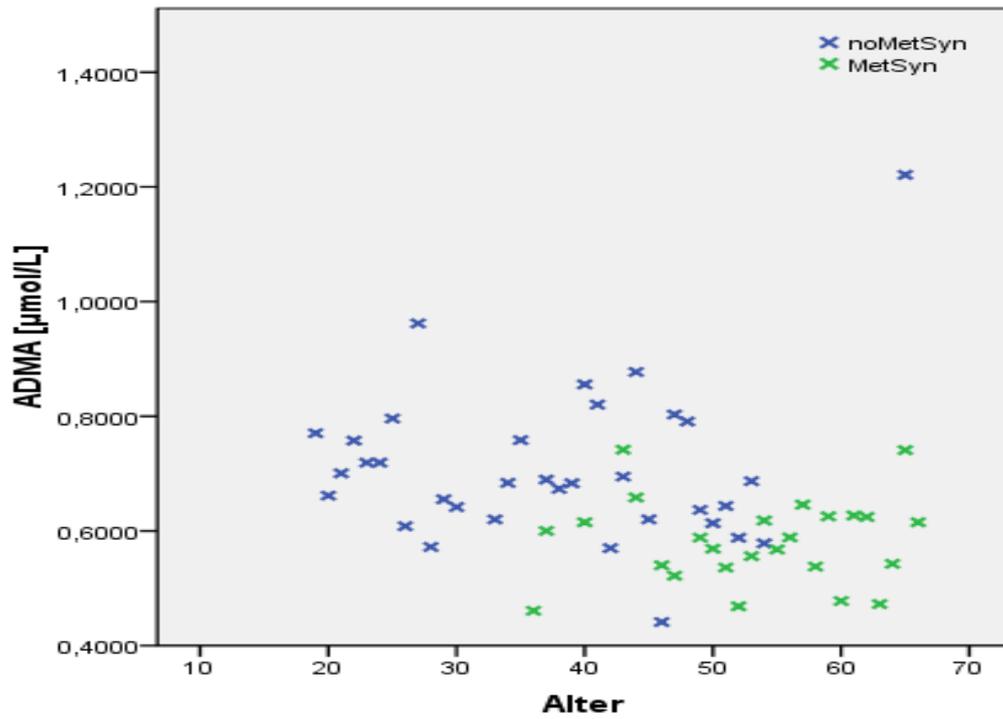


Abb. 34: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Alter

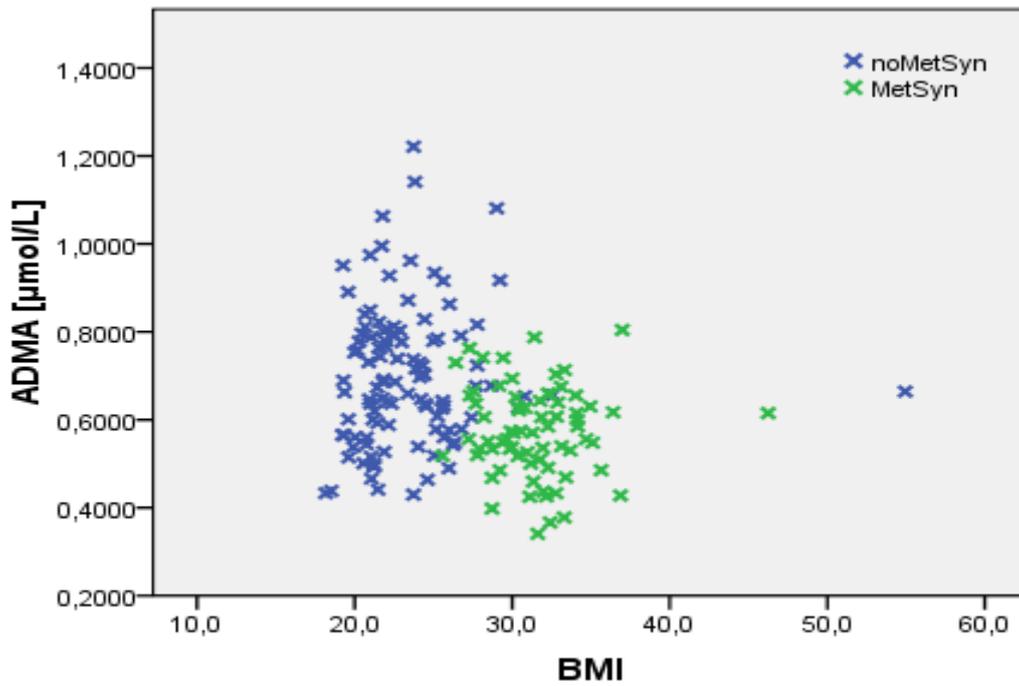


Abb. 35: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable BMI

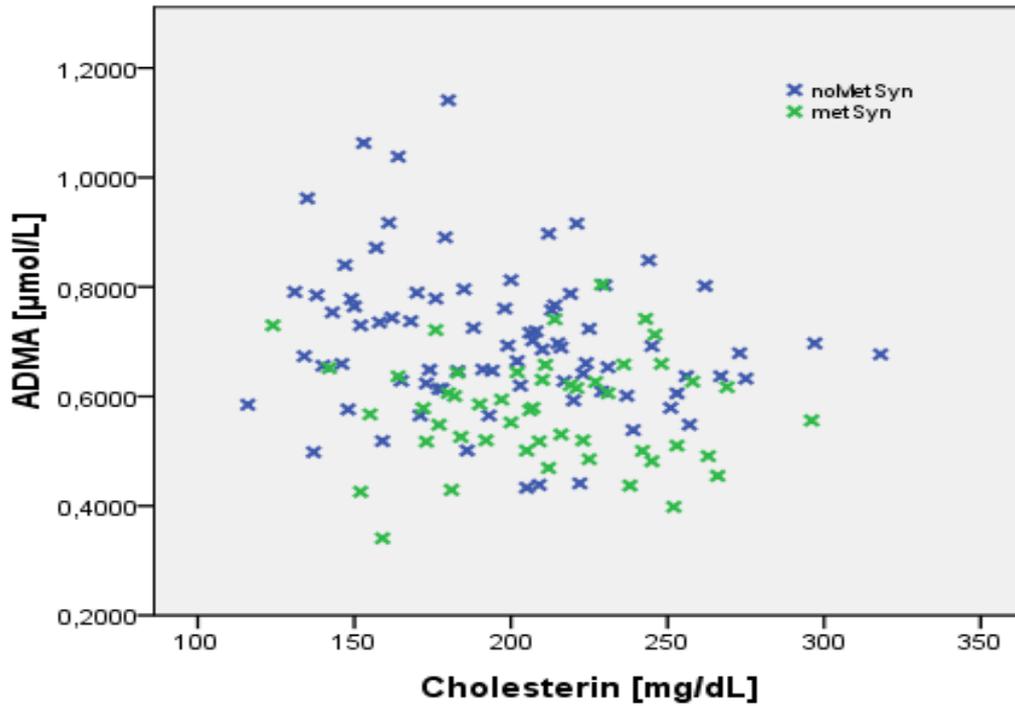


Abb. 36: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Gesamtcholesterin

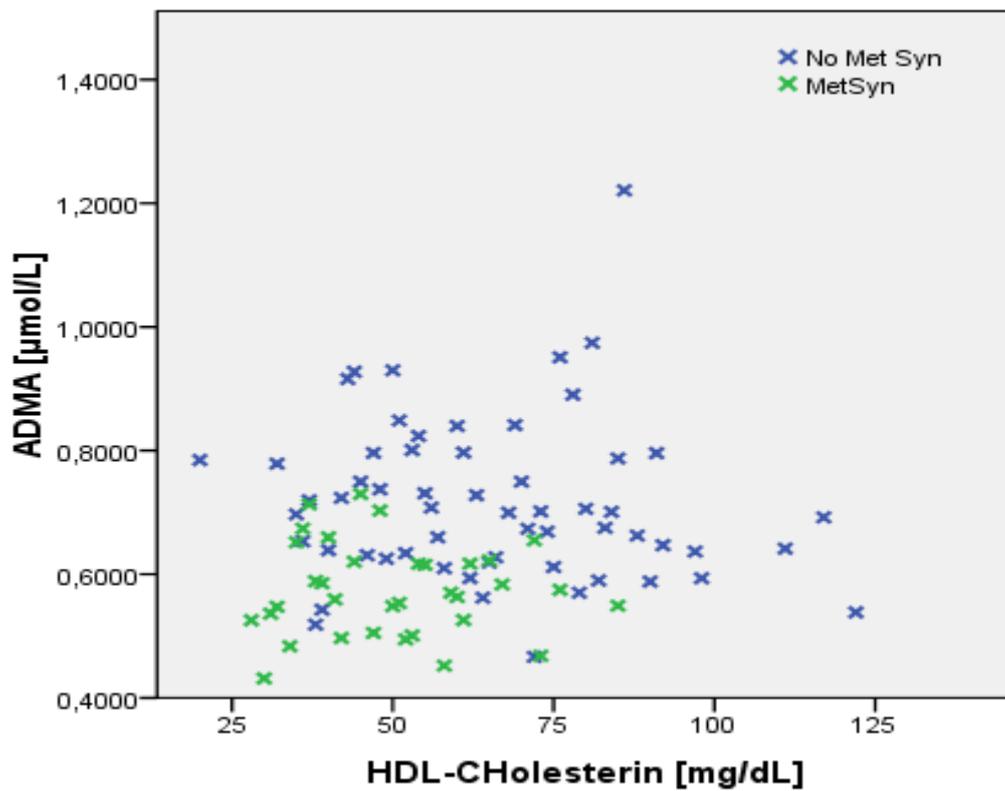


Abb. 37: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable HDL-Cholesterin

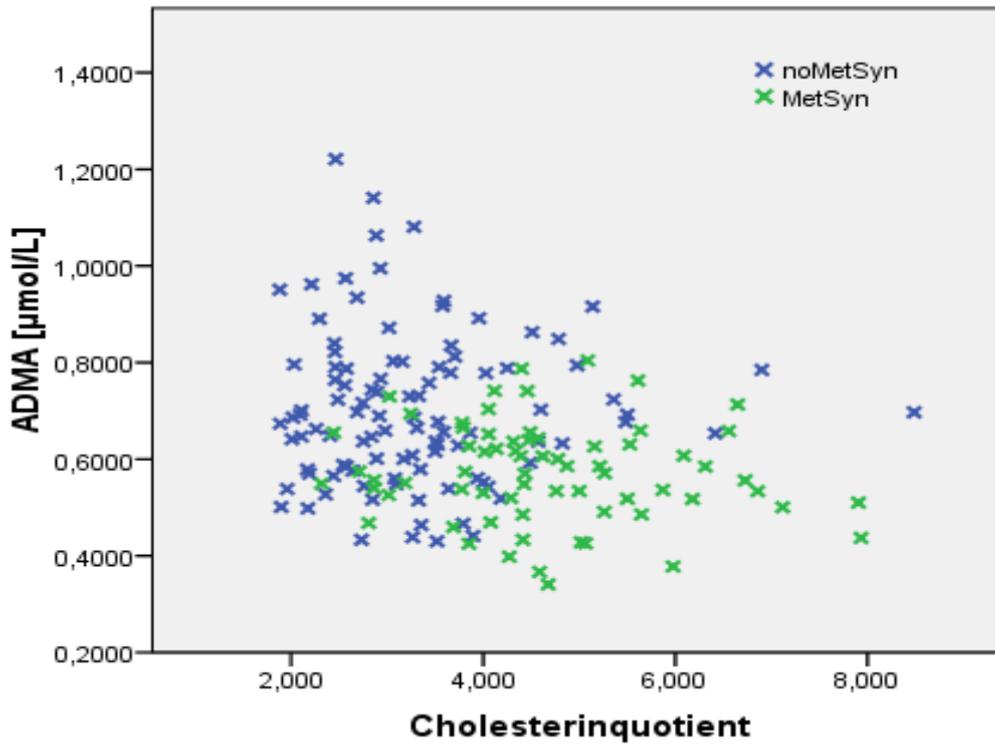


Abb. 38: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Chol/HDL Quotient

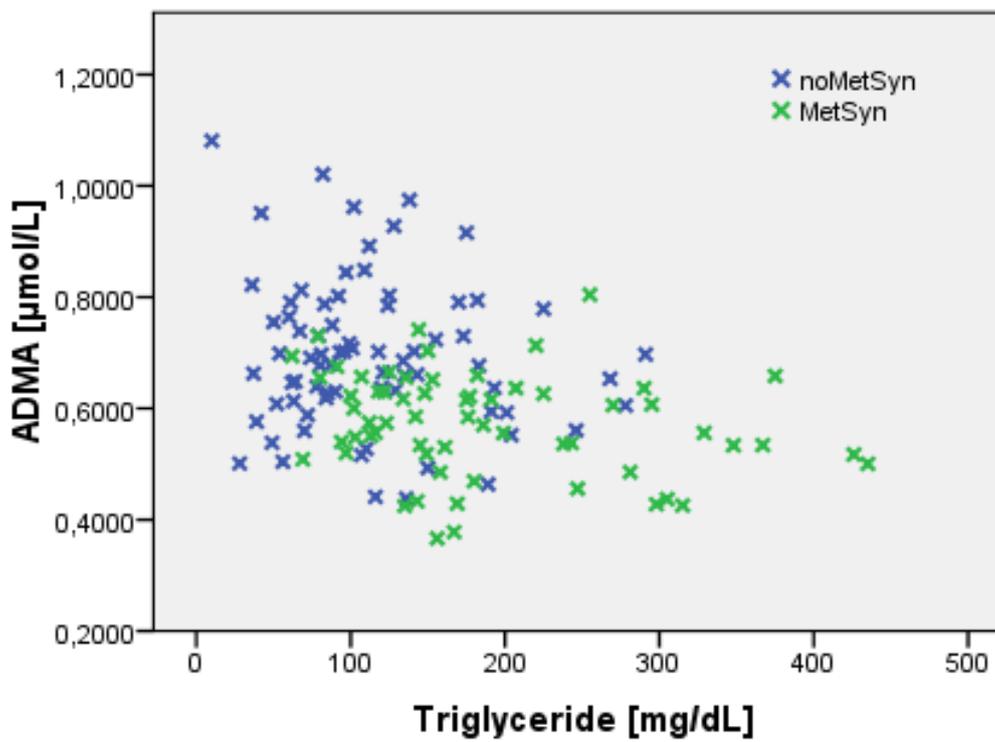


Abb. 39: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Triglyceride

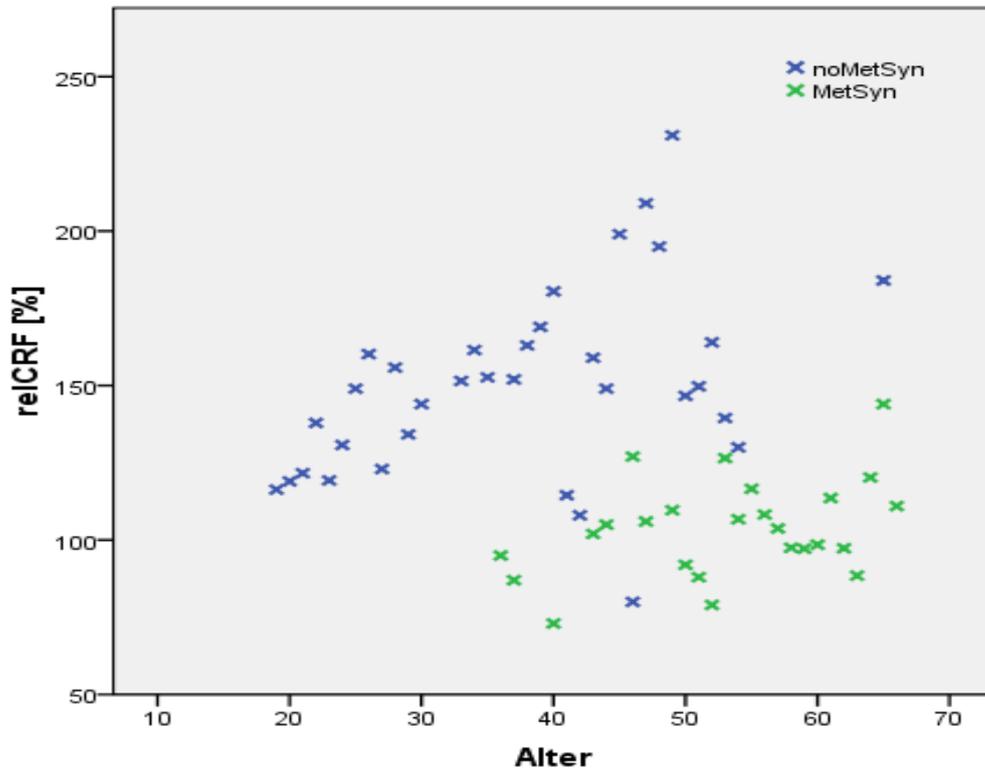


Abb. 40: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable Alter

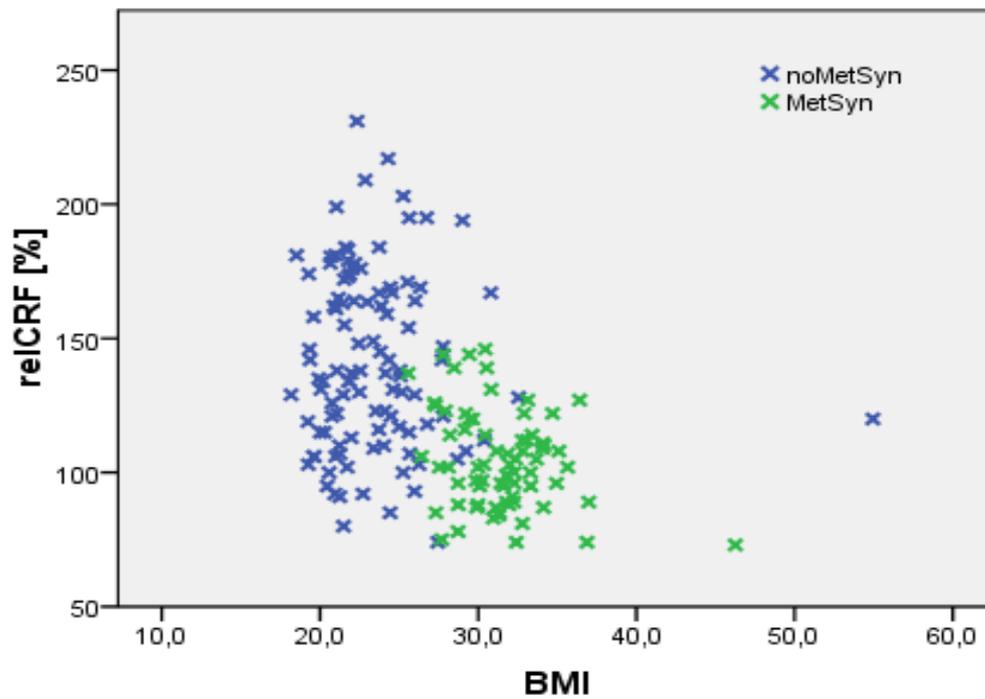


Abb. 41: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable BMI

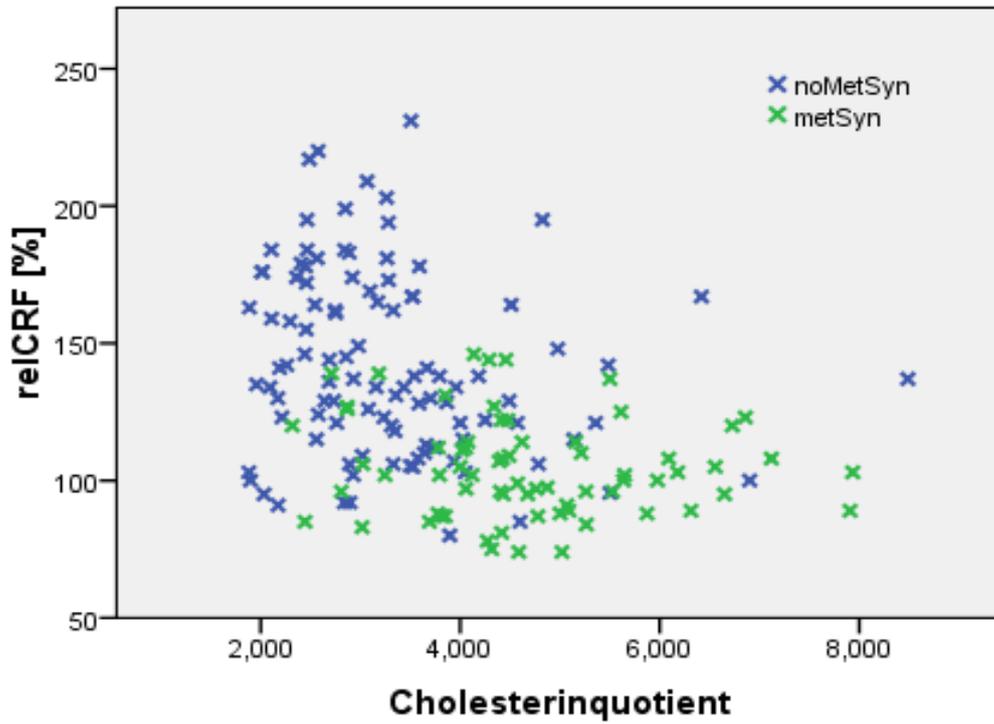


Abb. 42: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable Cholesterinquotient

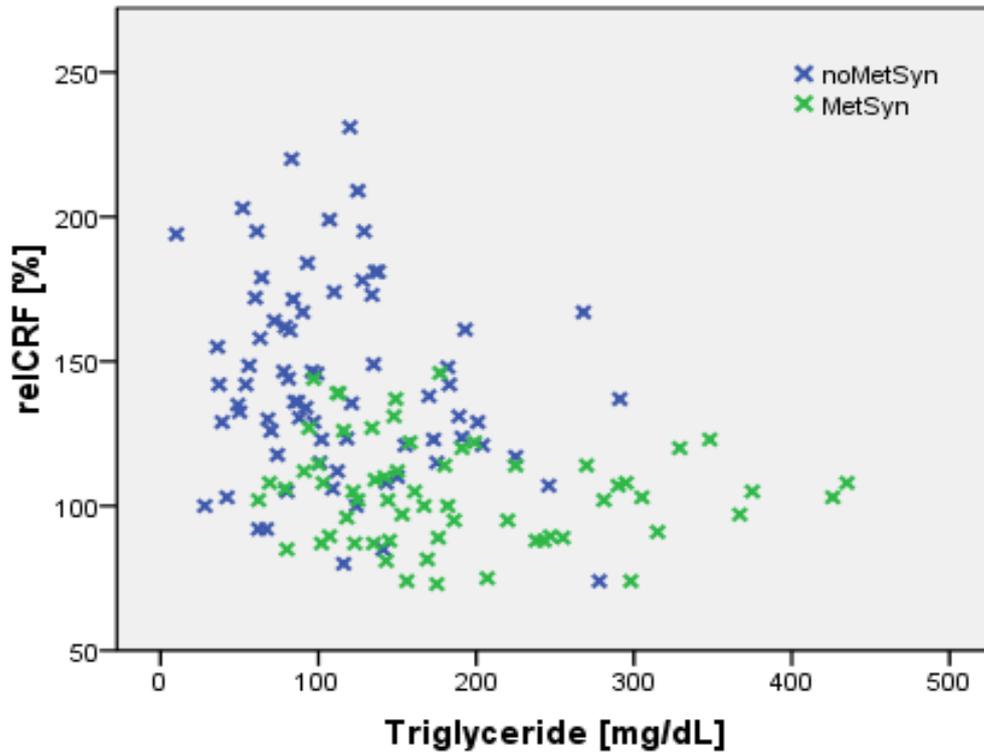


Abb. 43: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable Triglyceride

3.1.2.4 Korrelationen

In den oben dargestellten Scatterplots ist eine deutliche Streuung ersichtlich, und es sind auf den ersten Blick keinerlei eindeutige Tendenzen zu erkennen. Die weitere Signifikanzprüfung erfolgt in Form von Korrelationen, dargestellt durch Korrelationstabellen mit Bestimmung der Signifikanzen und *p*-Werte.

In den folgenden Korrelationen wird nach einem Zusammenhang zweier Variablen mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten gesucht. Ein positiver Zusammenhang besteht, wenn A hoch und B hoch ist, ein negativer Zusammenhang besteht, wenn A hoch und B niedrig ist oder umgekehrt. Es gibt verschiedene mögliche strukturelle Gründe für einen Zusammenhang, die in weiterer Folge genau unterschieden werden müssen. Ein beobachteter Zusammenhang kann auch statistisch zufällig auftreten, dies kann nie ganz ausgeschlossen sondern nur eingegrenzt werden. Ein Zusammenhang ist jedoch nicht mit einem Einfluss gleichzusetzen.

Bei nicht normalverteilten Variablen ist die Aussagekraft der Signifikanz der Korrelationskoeffizienten eingeschränkt bis nicht vorhanden, je nachdem wie stark die Abweichung von der Normalverteilung ist. Die drei binären Variablen sind naturgemäß nicht normalverteilt, aber auch die meisten metrischen Variablen erfüllen die Normalverteilungsannahme nur schlecht, wie die univariaten Histogramme nahelegen. Deshalb können die errechneten *p*-Werte beziehungsweise Signifikanzen nur als Anhaltspunkte dienen. Allerdings ist zu beobachten (siehe Tabelle 13), dass alle Korrelationskoeffizienten größer 0,25 (oder kleiner -0,25) mit *p*-Werten $< 0,001$ höchst signifikant sind, sodass auch eine verletzte Normalverteilungsvoraussetzung an deren Signifikanz nichts ändert. Allerdings sind bei der Fallzahl $n = 182$ schon alle Korrelationskoeffizienten ab circa 0,15 signifikant, ein Korrelationskoeffizient von zum Beispiel 0,5 ist also auch mit starker Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzung sicher signifikant und wohl auch interessant. Erst ab ca. 0,7 kann von einer einigermaßen starken Korrelation gesprochen werden.

Unser Augenmerk gilt also vor allem den Korrelationskoeffizienten selbst, sodass die Abweichungen von der Normalverteilung hier kein Problem darstellen.

TABELLE B		Zig/ Tag	Nichtrau/ Raucher	Chol	HDLChol	Chol/HDL Quotient	Triglyc
ADMA	Korrelation nach Pearson	,060	,045	-,192	,125	-,239	-,300
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	< ,05	<i>n.s.</i>	< ,01	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
Watt_{max} korr	Korrelation nach Pearson	,020	,061	-,172	,392	-,477	-,413
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	< ,05	< ,001	< ,001	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
relCRF	Korrelation nach Pearson	-,067	-,062	,013	,448	-,407	-,352
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	< ,001	< ,001	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
Sex	Korrelation nach Pearson	-,151	-,159	-,100	-,527	,375	,304
	<i>p</i>	< ,05	< ,05	<i>n.s.</i>	< ,001	< ,001	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
Alter	Korrelation nach Pearson	-,188	-,279	,340	-,126	,351	,327
	<i>p</i>	< ,05	< ,001	< ,001	<i>n.s.</i>	< ,001	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
MetSyn	Korrelation nach Pearson	-,273	-,319	,169	-,429	,500	,479
	<i>p</i>	< ,001	< ,001	< ,05	< ,001	< ,001	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
BMI	Korrelation nach Pearson	-,227	-,281	,161	-,466	,508	,416
	<i>p</i>	< ,05	< ,001	< ,05	< ,001	< ,001	< ,001
	N	182	182	178	178	178	178
Zig/Tag	Korrelation nach Pearson	1	,854	,090	,137	-,112	-,098
	<i>p</i>		< ,001	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	N	182	182	178	178	178	178
Nichtraucher /Raucher	Korrelation nach Pearson	,854	1	,053	,175	-,142	-,062
	<i>p</i>	< ,001		<i>n.s.</i>	< ,05	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	N	182	182	178	178	178	178
Cholesterin	Korrelation nach Pearson	,090	,053	1	,200	,386	,298
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>		< ,05	< ,001	< ,001
	N	178	178	178	178	178	178
HDL-Chol	Korrelation nach Pearson	,137	,175	,200	1	-,763	-,570
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	< ,05	< ,05		< ,001	< ,001
	N	178	178	178	178	178	178
Chol/HDL Quotient	Korrelation nach Pearson	-,112	-,142	,386	-,763	1	,775
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	< ,001	< ,001		< ,001
	N	178	178	178	178	178	178
Triglyceride	Korrelation nach Pearson	-,098	-,062	,298	-,570	,775	1
	<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	< ,001	< ,001	< ,001	
	N	178	178	178	178	178	178

3.2 Induktive Statistik

Nach den bivariaten Graphiken und Korrelationen ist ein Zusammenhang zwischen ADMA und Leistungsfähigkeit nicht deutlich zu erkennen. Möglicherweise ist der Effekt der Subgruppen sehr wohl sichtbar, verschwindet aber in der Überlagerung. Daher folgt in der weiterführenden Statistik die Bereinigung von Kofaktoren und die Erstellung von ADMA Residuum und relCRF Residuum (Tatsächlicher Wert minus vorhergesagter Wert). Eine ANOVA ist dafür ungeeignet, da diese die Abhängigkeit einer metrischen Variable von einer nominalen Variable berechnet, ADMA und relCRF sind aber beide metrisch. Ausserdem verlangt die ANOVA normalverteilte Residuen, die vorliegenden Daten weichen aber oft stark von der Normalverteilung ab. Daher wird folgender Regressionsansatz gewählt. ADMA wird in einer multiplen Regression aus Alter und Geschlecht vorhergesagt, wobei jeder Effekt nach NoMetSyn und MetSyn getrennt berechnet wird. Das Residuum besagt, ob ADMA in Relation zu Alter und Geschlecht erhöht (Residuum > 0) oder niedrig (Residuum < 0) ist. Das ADMA Residuum wird als neue Variable gespeichert. Dasselbe gilt für die Leistungsfähigkeit. Das relCRF Residuum besagt, ob die Leistungsfähigkeit in Relation zu Alter und Geschlecht hoch oder niedrig ist, nicht absolut. Mit den beiden Residuen wird anschließend eine multiple Regression, um andere potentielle Kofaktoren zu berücksichtigen, gerechnet, die zum Beispiel sagen könnte, wer in Relation zu seinem Alter und Geschlecht eine höhere Leistungsfähigkeit hat, hat auch einen in Relation zum Alter und Geschlecht niedrigeren ADMA-Spiegel. In den ersten beiden Regressionen zur Adjustierung von ADMA und relCRF wurde ein p -Wert $> 0,3$ als Ausschlusskriterium gewählt. Dieser Wert wurde so großzügig gewählt, da es nicht darum ging, einen signifikanten Zusammenhang, wie zum Beispiel zwischen Alter und ADMA nachzuweisen, sondern darum, möglichst viel eines möglichen Alterseffekts aus der Variable ADMA entfernen zu können. Für die dritte Regression, die ja versucht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen ADMAresid und relCRFresid zu finden, wurde ein p -Wert $> 0,1$ als Ausschlusskriterium festgelegt.

3.2.1 ADMA-Adjustierung

ADMA~(Alter+Geschlecht)*met

In den folgenden zwei Tabellen werden eine Modellzusammenfassung und eine tabellarische Darstellung der Koeffizienten gezeigt.

Tab. 14: Modellzusammenfassung

Modellzusammenfassung									
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers	Änderungsstatistiken				
					Änderung in R ²	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,447 ^a	,199	,181	,1364597	,199	11,020	4	177	,000
2	,446 ^b	,199	,185	,1361400	-,001	,167	1	177	,683
3	,444 ^c	,197	,188	,1359124	-,002	,402	1	178	,527

a. Einflußvariablen: (Konstante), Alter (metSyn), Geschlecht (noMetSyn), Alter (noMetSyn), MetSyn

b. Einflußvariablen: (Konstante), Alter (met.Syn), Geschlecht (noMet.Syndrom), Metabolisches Syndrom

c. Einflußvariablen : (Konstante), Geschlecht (noMetSyn), MetSyn

d. Abhängige Variable: ADMA [$\mu\text{mol/L}$]

Tab. 15: Koeffizienten

Modell	Regressionskoeffizient	Signifikanz	Korrigiertes R ²
1 (Konstante)	,627	,000	,181
MetSyn	-,132	,331	
Geschlecht (noMetSyn)	,078	,009	
Alter (noMetSyn)	,001	,683	
Alter (MetSyn)	,001	,528	
2 (Konstante)	,645	,000	,185
MetSyn	-,150	,245	
Geschlecht (noMetSyn)	,076	,009	
Alter (MetSyn)	,001	,527	
3 (Konstante)	,645	,000	,188
MetSyn	-,071	,017	
Geschlecht (noMetSyn)	,076	,009	

a. Abhängige Variable: ADMA [$\mu\text{mol/L}$]

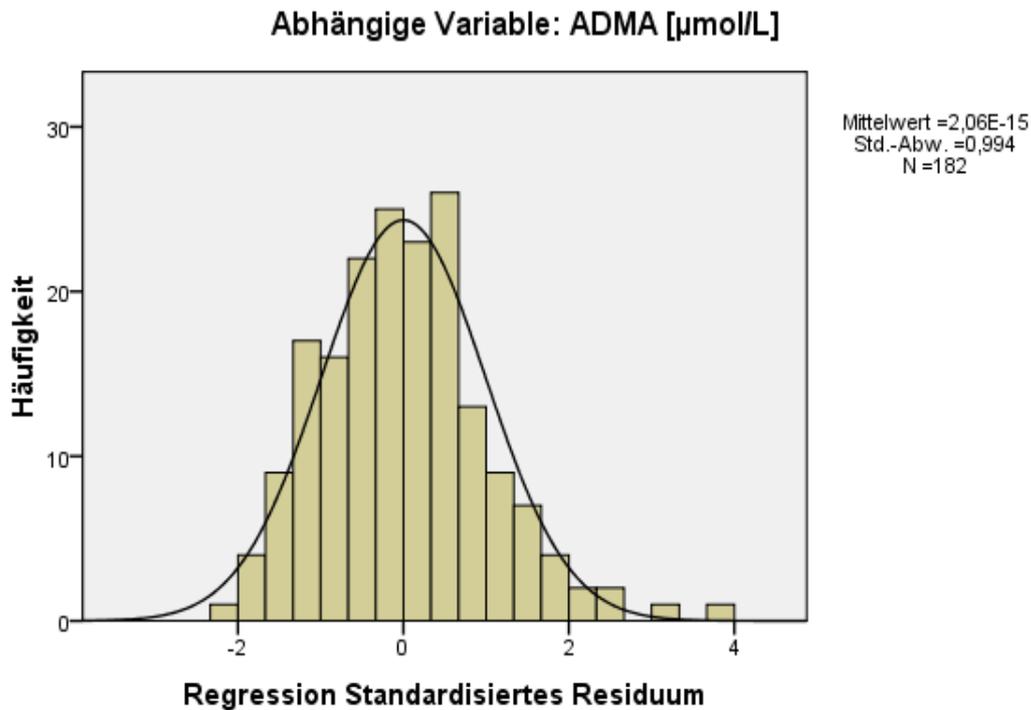


Abb. 44: Histogramm Residuum in Anhängigkeit von der Variable ADMA

Alter, Geschlecht und metabolisches Syndrom erklären nur etwa 19% (korrigiertes R^2) der ADMA-Varianz, das heißt umgekehrt, dass 81% der ADMA-Variation für andere Zusammenhänge wie etwa mit der Leistungsfähigkeit verbleiben. Trotz der großzügigen Ausschlussgrenze von 0.3 spielt das Alter im beobachteten Sample offenbar keine Rolle für die ADMA-Werte, beide Alterseffekte wurden mit minimalen Regressionskoeffizienten aber sehr schlechter Signifikanz ausgeschlossen. Geschlecht und metabolisches Syndrom weisen auch eher schwache (siehe Regressionskoeffizienten) aber stabile Effekte auf. ADMAresid entspricht recht gut einer Normalverteilung.

3.2.2 relCRF-Adjustierung

relCRF~(Alter+Geschlecht)*met

Die folgenden zwei Tabellen zeigen eine Modellzusammenfassung und eine tabellarische Darstellung der Koeffizienten.

Tab. 16: Modellzusammenfassung

Modellzusammenfassung ^c									
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers	Änderungsstatistiken				
					Änderung in R ²	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,600 ^a	,359	,345	27,554	,359	24,832	4	177	,000
2	,600 ^b	,359	,349	27,476	,000	,001	1	177	,979

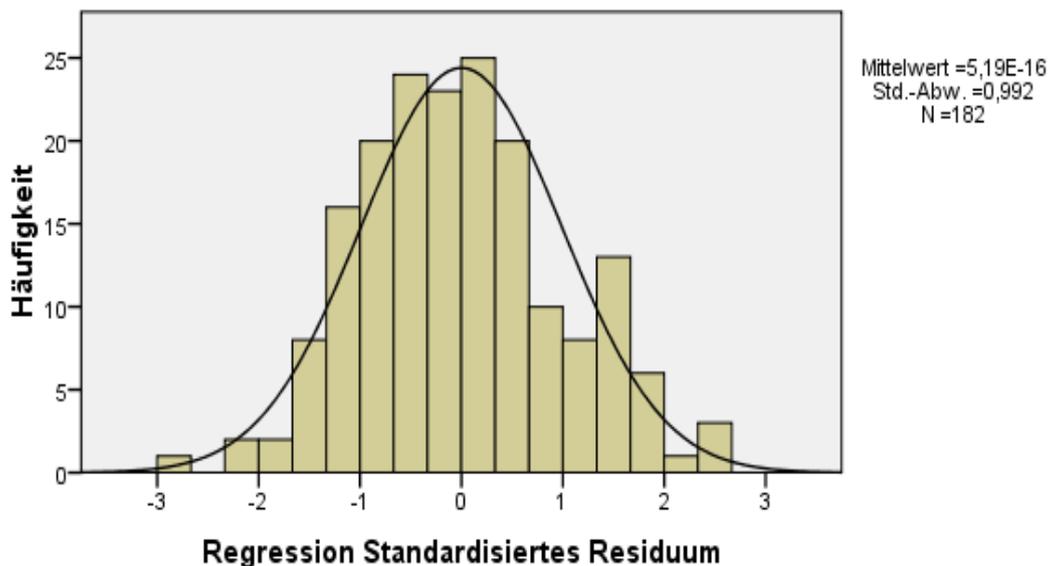
a. Einflußvariablen : (Konstante), Alter (MetSyn), Geschlecht (NoMetSyn), Alter (MetSyn), MetSyn

b. Einflußvariablen : (Konstante), Alter (MetSyn), Alter (noMetSyn), MetSyn

c. Abhängige Variable: relCRF

Tab. 17: Koeffizienten

Modell	Regressionskoeffizient	Signifikanz	Korrigiertes R ²
1 (Konstante)	108,879	,000	,359
MetSyn	-32,862	,233	
Geschlecht (noMetSyn)	-,160	,979	
Alter (noMetSyn)	1,051	,000	
Alter (MetSyn)	,518	,261	
2 (Konstante)	108,721	,000	,359
MetSyn	-32,703	,223	
Alter (noMetSyn)	1,053	,000	
Alter (MetSyn)	,518	,260	

Abhängige Variable: Leistung in Prozent**Abb. 45: Histogramm Standardisiertes Residuum mit abhängiger Variable relCRF**

Alter, Geschlecht und metabolisches Syndrom erklären rund 35% der Variable relCRF, das verbleibende Residuum relCRFresid sollte also gut von möglichen Verzerrungen aufgrund dieser Confounder bereinigt sein. Interessant ist, dass das Geschlecht in dieser Regression überhaupt keine Rolle spielt, während die erwartete Leistungsfähigkeit pro Lebensjahr um ca. 1% (noMetSyn) bzw. 0.5% (metSyn) zunimmt! Hier ist aber zu beachten, dass relCRF ja ein relativer Wert ist, der bereits alters- und geschlechtsspezifische Einflüsse berücksichtigt, sodass die hier vorliegenden Effekte wiederum in Relation dazu zu sehen sind. Die absolute Leistungsfähigkeit nimmt mit dem Alter zwar ab, im hier beobachteten Sample liegen die älteren ProbandInnen aber eher über der Normleistung, sodass deren relCRF mit dem Alter etwas steigt. Dies könnte ein *selection bias* sein, da fittere ältere Personen eher gesund bleiben und somit für diese Studie in Frage kommen als weniger fitte. Auch relCRFresid entspricht einer Normalverteilung.

3.2.3 ADMA und Leistungsfähigkeit

ADMAresid~relCRFresid+Kofaktoren

Die folgenden zwei Tabellen zeigen eine Modellzusammenfassung und eine tabellarische Darstellung der Koeffizienten.

Tab. 18 Modellzusammenfassung

Modellzusammenfassung ^g									
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers	Änderungsstatistiken				
					Änderung in R ²	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,261 ^a	,068	,030	,13312	,068	1,782	7	170	,094
2	,260 ^b	,068	,035	,13277	-,001	,101	1	170	,751
3	,259 ^c	,067	,040	,13244	-,001	,170	1	171	,680
4	,257 ^d	,066	,044	,13212	-,001	,155	1	172	,695
5	,240 ^e	,058	,041	,13233	-,008	1,549	1	173	,215
6	,228 ^f	,052	,041	,13233	-,005	1,015	1	174	,315

a. Einflussvariablen : (Konstante), Triglyceride [mg/dL], relCRF Residual, Cholesterin [mg/dL], Zigaretten pro Tag, BMI, HDL-Cholesterin [mg/dL], Cholesterinquotient

b. Einflussvariablen : (Konstante), Triglyceride [mg/dL], relCRF Residual, Cholesterin [mg/dL], BMI, HDL-Cholesterin [mg/dL], Cholesterinquotient

c. Einflussvariablen : (Konstante), Triglyceride [mg/dL], relCRF Residual, Cholesterin [mg/dL], BMI, Cholesterinquotient

d. Einflussvariablen : (Konstante), Triglyceride [mg/dL], relCRF Residual, Cholesterin [mg/dL], Cholesterinquotient

e. Einflussvariablen : (Konstante), Triglyceride [mg/dL], relCRF Residual, Cholesterinquotient

f. Einflussvariablen : (Konstante), Triglyceride [mg/dL], relCRF Residual

g. Abhängige Variable: ADMA Residual

Tab. 19 Koeffizienten

Modell	Regressionskoeffizient	Signifikanz	Korrigiertes R ²
1 (Konstante)	,001	,996	,068
relCRF Residual	,001	,013	
BMI	,001	,602	
Zigaretten pro Tag	,001	,751	
Cholesterin [mg/dL]	-,001	,291	
HDL-CHolesterin [mg/dL]	,001	,655	
Cholesterinquotient	,024	,335	
Triglyceride [mg/dL]	,000	,052	
2 (Konstante)	,007	,950	,068
relCRF Residual	,001	,011	
BMI	,001	,643	
Cholesterin [mg/dL]	-,001	,310	
HDL-CHolesterin [mg/dL]	,001	,680	
Cholesterinquotient	,023	,352	
Triglyceride [mg/dL]	,000	,052	
3 (Konstante)	,045	,519	,067
relCRF Residual	,001	,011	
BMI	,001	,695	
Cholesterin [mg/dL]	,000	,223	
Cholesterinquotient	,015	,270	
Triglyceride [mg/dL]	,000	,056	
4 (Konstante)	,061	,268	,066
relCRF Residual	,001	,011	
Cholesterin [mg/dL]	,000	,215	
Cholesterinquotient	,016	,194	
Triglyceride [mg/dL]	,000	,057	
5 (Konstante)	,006	,864	,058
relCRF Residual	,001	,014	
Cholesterinquotient	,012	,315	
Triglyceride [mg/dL]	,000	,058	
6 (Konstante)	,031	,125	,052
relCRF Residual	,001	,019	
Triglyceride [mg/dL]	,000	,077	

a. Abhängige Variable: ADMA Residual

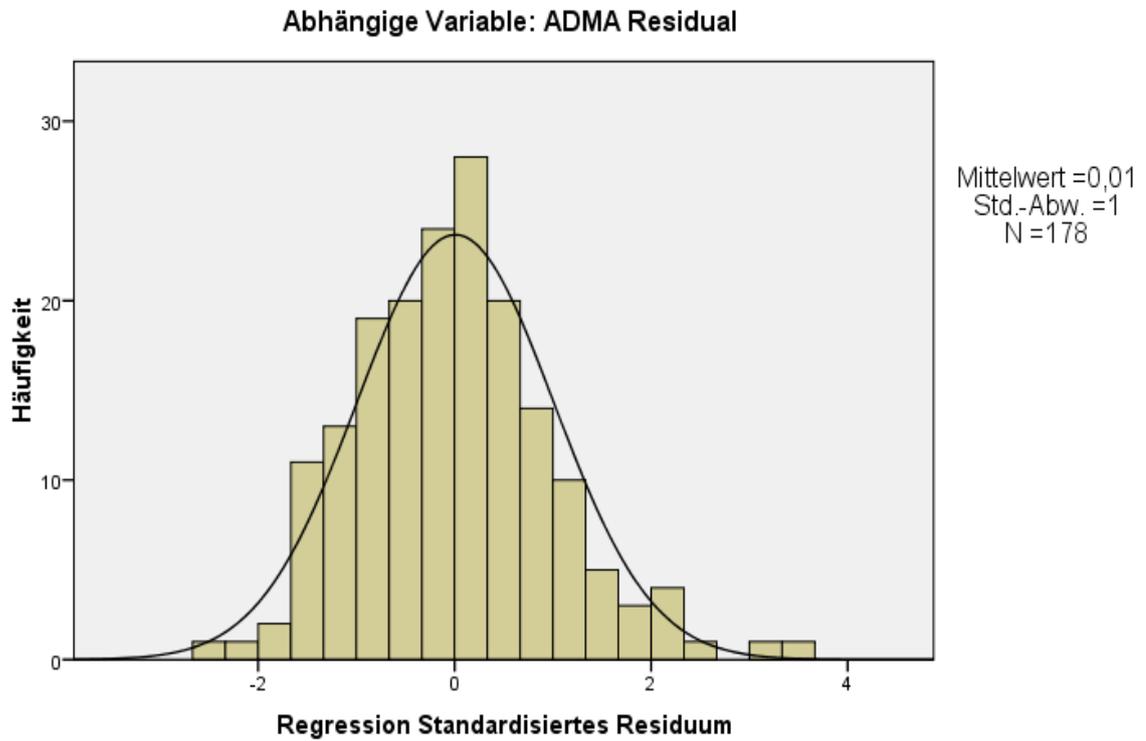


Abb. 46: Histogramm Standardisiertes Residuum mit abhängiger Variable ADMA Residual

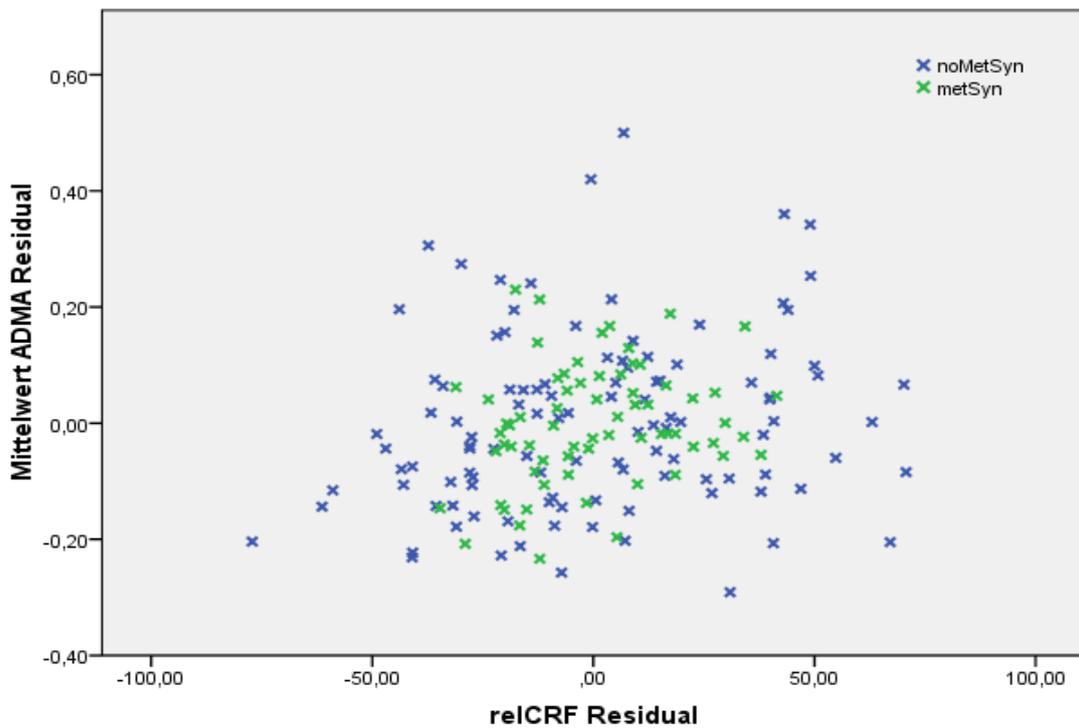


Abb. 47: Scatterplot relCRF Residual in Abhängigkeit von der Variable ADMA Residual

Der Scatterplot zeigt eine relativ gleichmäßige Streuung ohne die klare Tendenz eines Zusammenhanges. Im Vergleich zum Scatterplot $\text{relCRF} \cdot \text{ADMA}$ (siehe Abb. 17) fällt auf, dass die Gruppe der Personen mit MTS sich nun nicht mehr abhebt sondern gleichartig streut wie jene ohne MTS. Das ist Folge der Adjustierung mit Hilfe der ersten beiden Regressionen. Das korrigierte R^2 beträgt nur rund 4%, das heißt, die Variable $\text{ADMA}_{\text{resid}}$ bleibt trotz aller gegebenen Faktoren zu etwa 96% unerklärt. Die verwandten Cholesterinvariablen sowie BMI und Zigaretten werden eliminiert, lediglich Triglyceride und das erwartete $\text{relCRF}_{\text{resid}}$ verbleiben mit signifikanten Effekten im Endmodell. Die Variable Triglyceride weist einen sehr schwachen Effekt auf (100 mg/dl höhere Triglyceride stehen mit einer ADMA-Erhöhung maximal im Zehntelbereich im Zusammenhang). Mit einer ADMA-Erhöhung von nur $0,01 \mu\text{mol/l}$ bei 10% höherer Leistungsfähigkeit ist auch der Zusammenhang mit $\text{relCRF}_{\text{resid}}$ sehr schwach ($R^2 = 0,052$), allerdings mit einem p -Wert von $0,019$ deutlich signifikant.

4 Diskussion

In unserer Studie konnte die aufgestellte These “ADMA fällt mit zunehmender Leistungsfähigkeit” nicht belegt werden.

Die Probanden mit metabolischem Syndrom wurden in der vorliegenden Studie gesondert betrachtet, da die Größen höheres Alter, hoher BMI, niedrige Leistungsfähigkeit, männlich, wenig Zigaretten, niedriges HDL-Cholesterin sowie hohe Triglyceride offenbar mit dem metabolischen Syndrom in unterschiedlicher Weise oder Kausalität wechselseitig zusammenhängen

Es wurde zwar keine ANOVA bestimmt, da, wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, ADMA und relCRF beide metrisch sind und eine ANOVA die Abhängigkeit einer metrischen Variable von einer nominalen Variable berechnet sowie normalverteilte Residuen verlangt, man sieht jedoch indirekt durch Gruppierung einen Zusammenhang niedriges ADMA mit dem metabolischen Syndrom. Somit zeigt diese Gruppe entgegen den Erwartungen Zusammenhänge zwischen niedrigem ADMA mit all den genannten Faktoren. Diese Beobachtung führt zu dem Schluss, dass die erwarteten Effekte konterkariert werden, sodass sie insgesamt nicht mehr festgestellt werden können.

Im Studiensample besteht völlig entgegen der Erwartung eine positive Korrelation zwischen ADMA und relCRF.

Durch Herausnahme der Variablen Alter, Geschlecht und metabolisches Syndrom und Verwendung der Residuen ADMAresid und relCRFresid ist der Zusammenhang immer noch signifikant und immer noch positiv, wenn auch nur noch sehr schwach. Anders formuliert, eine um 100% höhere Leistungsfähigkeit korreliert mit einem nur um 0.1 µmol/l höheren ADMA-Spiegel.

Das bedeutet, die Gruppe mit MTS war tatsächlich für einen Großteil des „unerwarteten“ inversen Zusammenhanges verantwortlich. Offen bleiben aber folgenden Fragen:

- Warum hat die Gruppe mit metabolischem Syndrom solche niedrigen ADMA-Werte?
- Warum ist der beobachtete Zusammenhang auch nach Berücksichtigung des metabolischen Syndroms noch immer leicht positiv?

4.1 Datenerhebung

Die Daten wurden wiederholt durch Stichproben überprüft, sodass gewährleistet ist, dass bei der Datenerhebung triviale Fehler auszuschließen sind. Es besteht die Möglichkeit, dass die in dieser Studie verwendeten Variablen nicht (ausreichend) mit der aeroben Leistungsfähigkeit korrelieren und/oder einige Probandinnen und Probanden nicht erkannte Erkrankungen hatten und somit die Einschlusskriterien verletzt wurden.

4.2 Hypothese und Selektion

Aufgrund von zahlreichen Studien betreffend ADMA wurde diese Untersuchung mit einer bestimmten Hypothese durchgeführt. Diese Erwartungen betreffend die Ergebnisse der Datensätze konnten jedoch größtenteils nicht erfüllt werden.

Die Beobachtung des genannten Zusammenhanges wird möglicherweise generell durch die Selektion (nur Gesunde) erschwert. Auf den ersten Blick ist zu erkennen, dass im gesamten Studiensample keine auffallend hohen ADMA-Werte auftreten. In den in Kapitel 1.8 zitierten publizierten Studien haben ausschließlich „kranke“ Personen (Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit) hohe ADMA-

Werte. In diesem Fall ist ein Zusammenhang diverser Krankheiten mit hohen ADMA Plasma Konzentrationen gegeben. Bei vielen von diesen Krankheiten ist anzunehmen, dass die Patientinnen und Patienten im Allgemeinen eine niedrige Leistungsfähigkeit haben. Ergo besteht ein Einfluss von diversen Krankheiten auf eine niedrige Leistungsfähigkeit. In den bereits erwähnten Studien von Mittermayer, Richter und Schlager werden bei Personen mit Diabetes Mellitus, Personen mit koronarem Risiko und PAVK-Patientinnen und Patienten niedrigere ADMA-Werte nach einer Trainingsphase postuliert. Es fehlt hier aber anscheinend die Vergleichsgruppe der Kranken ohne Training. Allerdings ist anzunehmen, dass das Training ursächlich ADMA senkt, wenn auch über eine Kette von Subprozessen vermittelt. Demzufolge bewirkt ein Training sinkende ADMA-Werte, jedoch wäre dies bisher lediglich für kranke Personen belegt. Da Training gleichzeitig die Leistungsfähigkeit erhöht, ist Training somit auch ein Confounder für niedrige ADMA-Spiegel.

In unserer Studie wurde nur ein einmaliger Ausbelastungstest zur Ermittlung des Ist-Zustandes anhand der geleisteten Watt pro Kilogramm Körpermasse durchgeführt. Die von der österreichischen kardiologischen Gesellschaft empfohlenen Referenzwerte der Leistungsfähigkeit betragen für 25jährige Männer 3 Watt/kg BM, pro Lebensjahr -0,9%, für gleichaltrige Frauen 2,4 Watt/kg BM, pro Lebensjahr -0,6% (Arstila 1972). Die Ergometrie kann zwar durchaus als Integral des Lungen-, Herz-Kreislauf- und des metabolischen Systems gesehen werden, definiert aber ausschließlich nur die körperliche Leistungsfähigkeit. Aufgrund dessen konnten keine direkten kardiozirkulatorischen Veränderungen durch Training im Zusammenhang mit ADMA untersucht und festgestellt werden.

Außerdem ist zu bedenken, dass die Leistungsfähigkeit einem zirkadianen Rhythmus unterliegt und betreffend Menstruationszyklus der Frau in den Tagen vor Beginn der Periode die Leistungsfähigkeit individuell verschieden bis zu 30 Prozent verringert sein kann (Tomasits 2008). Diese Tatsachen wurden zwar bei den Ein- und Ausschlusskriterien überlegt, konnten aber dennoch nicht gänzlich berücksichtigt werden. Da es bei manchen Frauen dennoch immer wieder zu unvorhergesehenen Unregelmäßigkeiten in den einzelnen Monatszyklen kommt, wäre eine zweite Ergometrie, definiert durch eine bestimmte Tageszeit und einen bestimmten Tag nach der letzten Blutung anzudenken. Wenn erhöhte ADMA-Werte in erster Linie eine Folge von bestehenden Erkrankungen sind und Gesunde generell niedrige ADMA-Werte haben, dann wäre es als Risikofaktor

für eine zukünftige Erkrankung nicht von Interesse, jedoch als Indikator einer bestehenden Krankheit. Sollte es als (Mit-)Verursacher von Erkrankungen ein geeigneter Prädiktor sein, stellt sich die Frage, warum die Betroffenen (noch Gesunde mit erhöhtem ADMA) nicht in der Studie auftauchen. Dazu wäre ein follow up in zum Beispiel einem Jahr sinnvoll, um beurteilen zu können, dass erhöhte ADMA-Werte eventuell ein extrem frühes Zeichen einer Pathologie wären. Andererseits könnten erhöhte ADMA-Werte als Folge von Erkrankungen gesehen werden, was eine Erklärung dafür wäre, dass die ADMA-Werte in unserem Sample gesunder Personen allgemein im Normbereich liegen. Demzufolge wäre zu erklären, dass daher auch kein Unterschied zwischen untrainierten und trainierten Gesunden feststellbar ist.

Falls ADMA ein Verursacher von Krankheiten ist, sollte man annehmen, dass es in der Studie Gesunde mit erhöhtem ADMA gibt, die noch nicht erkrankt sind. Da das Risiko, bereits erkrankt zu sein und somit nicht in der Studie aufzutauchen, mit höherem Alter steigt, sollte der Anteil dieser Probandinnen und Probanden mit dem Alter abnehmen (Selection Bias). Unter den wenigen Personen mit leicht erhöhten ADMA-Werten gibt es in unserer Studie tatsächlich nur einen älteren Probanden mit einer altersbezogen guten aeroben Leistungsfähigkeit als möglichem Schutzfaktor. Diese Gruppe mit den höheren ADMA-Werten ist jedoch verhältnismäßig klein, dies zu extrahieren wäre durch eine nachfolgende Studie möglich.

Aufgrund der Tatsache, dass wegen Krankheit verstärkt Untrainierte aussortiert werden, ist anzunehmen, dass ihre Anzahl in Relation geringer ist als in der Gesamtbevölkerung, und die beobachtete relCRF (Mittelwert 127%, drei Viertel der Probanden und Probandinnen liegen über dem Normwert) wird plausibel. Durch die Einschränkung auf Gesunde werden also vor allem Probanden und Probandinnen mit normalem beziehungsweise niedrigem ADMA sowie überdurchschnittlicher Leistungsfähigkeit ausgewählt. Das harmoniert gut mit dem postulierten Zusammenhang, um aber eine Signifikanz sehen zu können, bräuchte man auch die Vergleichsgruppen mit hohem ADMA und einer niedrigen Leistungsfähigkeit.

Der Zusammenhang niedriges ADMA und MTS ist in unserer Studie offenbar die Ursache dafür, dass auch ein hoher BMI, höheres Alter, hohe Blut-Triglyceride und weitere metabolische Risikofaktoren entgegen den Erwartungen mit niedrigem ADMA zusammenhängen. In diesem Fall tritt hier demnach das MTS als Confounder auf.

4.2.1 Physiologische Parameter

Aus physiologischer Sicht wären möglicherweise einige zusätzliche Parameter zur Messung der aeroben Leistungsfähigkeit für unsere Studie von Bedeutung.

Die Laktatwerte wurden in unserer Studie zwar nicht ermittelt, dennoch ist zu bedenken, dass der Laktat und Säure-Basen Status Auskunft über den respiratorischen und metabolischen Zustand eines Patienten in Bezug auf den Sauerstoff, das CO₂ und den pH-Wert gibt. Da der respiratorische Zustand der Probandin oder des Probanden auch durch die Spiro-Ergometrie festgestellt werden kann und die Messgenauigkeit betreffend Laktat oft schwierig, weil interindividuell stark variierend, ist, war die maximale Laktatbestimmung kein Ausbelastungskriterium in unserer Studie. Die CO₂-Werte geben ohnedies Hinweise auf die Laktatkonzentration im Blut, da das Laktat vom Bicarbonat im Blut abgepuffert wird, wodurch eine proportionale Menge an CO₂ freigesetzt und über die Lunge ausgeatmet wird (Wasserman 1999). Leider bestand aus technischen Gründen in vielen Fällen lediglich die Möglichkeit zur Durchführung einer Ergometrie. In diesem Fall war die maximale Herzfrequenz und die klinische subjektive Symptomatik unser einziger Parameter für die maximale Ausbelastung. Obwohl das eigentliche Kriterium in unserer Studie die Bestimmung der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit war, so wäre im Nachhinein gesehen die Ermittlung der maximalen Ausdauerleistung durch Bestimmung der anaeroben Schwelle als zusätzlicher Indikator eine Überlegung wert. In diesem Zusammenhang postulieren Hofman, Pokan et al 1994, dass die Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels Herzfrequenzmessung wegen unterschiedlichen Verhaltensweisen von myokardialer Funktion und Herzfrequenz nicht immer möglich ist (Hofmann, Pokan et al. 1994). Deshalb könnte eine Bestimmung der Laktat-Werte bei zukünftigen Studien zum Einfluss der aeroben Leistungsfähigkeit auf ADMA berücksichtigt werden. Bei vorliegenden Studien konzentrierten wir uns aber auf die maximale körperliche Leistungsfähigkeit und sahen submaximale Regelvorgänge, wie zum Beispiel die Laktat-Dynamik während der Belastung, nicht als Hauptparameter. Dennoch ist zukünftig doch zu überlegen, das Laktat als weiteren wichtigen Messparameter zu ermitteln, um eine weitere Variable zu erhalten.

Basierend auf zahlreichen Studien sind bei gesunden Trainierten bessere vaskuläre und morphologische Werte gegenüber gesunden Untrainierten gegeben. Die Auswertung und Interpretation der ADMA Datensätze unterstützen diese Annahme jedoch nicht. Betrachtet

man die Blutparametra Cholesterin und Triglyceride in Zusammenhang mit ADMA, so ist zumindest beim Gesamtcholesterin eine Tendenz zu einer Korrelation mit ADMA zu finden. Allerdings wurden nur das Gesamt- und HDL-Cholesterin als Parameter gemessen. HDL-Cholesterin steht in umgekehrtem Verhältnis zu den Triglyzerid -Werten und dem KHK-Risiko und war deshalb ein wichtiger Messparameter der Studie. Erhöhte ADMA-Konzentrationen könnten aber, wie eingangs bereits erwähnt, auch für einen Teil der negativen Wirkung von LDL auf die Endothelfunktion verantwortlich sein. Es ist zwar hinlänglich bekannt und durch zahlreiche klinische Untersuchungen belegt, dass mit körperlichem Ausdauertraining das "gute" HDL-Cholesterin ansteigt und das Gesamt-Cholesterin abnimmt, jedoch auch die Anwesenheit von nativem oder oxidiertem LDL-Cholesterin bewirkt eine steigende Freisetzung von ADMA (Boger, Sydow et al. 2000) . Für kommende Studien ist als Folge dieser Überlegungen anzuregen und einzuplanen, die LDL-Cholesterin Werte als zusätzliche Messparameter für weitere Studien zu verwenden, denn Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin stehen in enger Korrelation miteinander und führen zu einem erhöhten KHK-Risiko, weiters ist auch Homocystein als zusätzlicher Messparameter zu diskutieren.

In jüngster Zeit wurde den Zytokinen und Myokinen wachsende Aufmerksamkeit zuteil, vor allem im Zusammenhang mit Training. Ursprünglich war etwa Interleukin-6 (IL-6) ein Entzündungsparameter und Marker für Atherosklerose und koronare Herzkrankheit. Neuen Studien zufolge sind allerdings auch erhöhte Werte durch Training (bis 100fach erhöht) gemessen worden. Training bewirkt demnach eine Vermehrung bestimmter Zytokine und Myokine, wodurch der Metabolismus im Gewebe und in den Organen beeinflusst wird. Vor allem Basal-Plasma-IL-6 korreliert mit körperlicher Aktivität, sinkt jedoch durch Ausdauertraining bei Gesunden als auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit signifikant ab (Goldhammer, Tanchilevitch et al. 2005).

Durch die Erhöhung proinflammatorischer Zytokine wird, einer Studie von Zoccali et al zufolge, jedoch die ADMA-Produktion angeregt. Nach einem überstandenen Bronchialinfekt hatten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer höhere ADMA-Werte als während des Infektes. Es wird angenommen, dass inflammatorische Zytokine die ADMA-Synthese aktivieren (Zoccali, Maas et al. 2007). Da Ausdauersportler oft an Infekten der oberen Atemwege leiden (Moreira, Delgado et al. 2009), wäre es möglich, dass aufgrund dessen einige der sportlichen Probaninnen und Probanden in der Testphase höhere ADMA-

Werte aufwiesen. Daher wäre für künftige Studien eine zusätzliche Bestimmung von pro- und anti-inflammatorischer Zytokine von Interesse.

Eine weitere Überlegung wäre die Bestimmung von Glukose und freien Fettsäuren sowie Ketonkörpern, denn diese sind bei katabolen Prozessen als weitere wichtige Parameter zur Messung der aeroben Leistungsfähigkeit zu sehen. Es nahmen an unserer Studie zwar nur wenige Leistungssportlerinnen und -sportler teil, die man auch als "Ausreißer" gelten lassen könnte, allerdings hätten aus verschiedenen Gründen, wie etwa Hausbau, beruflicher und/oder psychischer Stress verbunden mit zu wenig Schlaf, und soweit, auch einige der anderen Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Übertraining sein können.

4.2.2 Stress und Ernährung

Emotionaler Stress als Einflussfaktor für koronare Herzkrankheit wird durch eine steigende Anzahl diverser Studien belegt. In diesem Zusammenhang postulieren Nickel et al in ihrer Studie die Korrelation von akuten Stresshormonen, wie Epi- und Norepinephrin (verminderte NO-Synthese), und chronischen Stresshormonen, wie Dexamethason (vermehrte NO-Synthese), Beta-Endorphin, sowie Corticotropin Releasing Hormon mit endothelialen Dysfunktionen (Nickel, Deutschmann et al. 2009). Die Ergebnisse zeigten, dass akute and chronische Stresshormone Endothelin-1 Release und erhöhte ADMA Werte induzieren, wogegen die NO-Synthese größtenteils unverändert bleibt. Es ergaben sich in besagter Studie weiters auch erhöhte Proteinwerte nach 24 Stunden Langzeit Inkubation mit Norepinephrin und Dexamethason, die endothelialen NO-Levels wurden hingegen lediglich nur durch Kurzzeit Stimulation von Dexamethason und Norepinephrin beeinflusst. Oxidativer Stress und Zellproliferation hingegen waren durch die Stresshormone unbeeinflusst.

Als Stresshormone und weitere Parameter wirken Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) sowie Cortisol. Eine Dysbalance zwischen den pro- und anti-atherosklerotischen Faktoren könnte den Autoren zufolge möglicherweise maßgeblich für eine stressbedingte endotheliale Dysfunktion mit Myokardinfarkt als Folge sein (Nickel, Deutschmann et al. 2009).

Nach dem Modell von Antonovsky sind Stressoren „eine von innen oder von außen kommende Anforderungen an den Organismus, die sein Gleichgewicht stört und die zur Wiederherstellung des Gleichgewichts eine nicht automatische und nicht unmittelbar

verfügbare, energieverbrauchende Handlung erfordert" (Thomas 2005). Demzufolge sind bei den Probandinnen und Probanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung vermehrt „gestresst“ waren höhere ADMA-Werte zu erwarten.

Weiters postulieren Fard et al. eine signifikante Erhöhung der ADMA-Plasmakonzentrationen fünf Stunden nach einer fettreichen Nahrungsaufnahme (Fard, Tuck et al. 2000). Wie lange diese erhöhten ADMA-Konzentrationen nachzuweisen sind, ist allerdings nicht bekannt. So ist Stress in Verbindung mit fettreicher Ernährung am Vortag ein weiteres mögliches Erklärungsmodell für unerwartet hohe Ergebnisse.

Da die der „Metabolikerinnen und Metaboliker“ bereits nachweislich therapeutisch betreut wurden, ist zu bedenken, dass sich in diesem Fall die Therapie schon positiv auf den Lebensstil, die Stressoren und demnach auf die ADMA-Werte ausgewirkt haben könnte.

4.2.2.1 Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität (HRV) ist das Maß für die Anpassungs- und Interaktionsfähigkeit des Herzens und somit ein signifikanter Prognose Marker für die koronare Herzkrankheit.

In einer Pilotstudie von Larsen et al konnten die Autoren durch regelmäßiges körperliches Training innerhalb eines Zeitraumes von 12 Wochen eine signifikante Verbesserung der HRV Parameter bei KHK Patientinnen und Patienten erzielt werden. (Larsen, Gjesdal et al. 2004)

Smith et al konnten in ihrer HRV Studie nach Laufbandbelastung eine erhöhte Vagus Tätigkeit bei resistenten Hunden feststellen. Demzufolge bestünde durch die bessere Erholungsfähigkeit des Herzens auch ein geringeres Herzinfarktisiko. (Smith, Kukielka et al. 2005)

Weiters postulieren Hall et al die negative Auswirkung von chronischem Stress auf die HRV und die Schlafqualität. (Hall, Vasko et al. 2004)

Aufgrund dieser Erkenntnisse wäre als weitere Anregung hinkünftig eine zusätzliche Messung der Herzratenvariabilität vor einer (Spiro-) Ergometrie zu überlegen, um chronischen Stress, Übertraining oder ein mögliches Burn Out Syndrom ausschließen zu können.

Für unsere Studie sollten die Probandinnen und Probanden zwar ausgeruht zum Belastungstest kommen, dennoch besteht in der heutigen schnelllebigen Zeit durchaus die Möglichkeit, wie bereits im Kapitel 4.2.1 erwähnt, dass einige Personen zum

Untersuchungszeitpunkt unter akutem oder chronischem emotionalen Stress standen. Mangelnde Schlafqualität bedingt durch Stress oder Übertraining führt möglicherweise zu einer Beeinflussung der Ergebnisse.

Stressoren nicht nur potentiell krankheitsfördernd, sondern salutogenetisch gesehen sehr wohl auch gesundheitsfördernd sein: „Die Suche nach spezifischen Krankheitsursachen (pathogenetischer Ansatz) muss mit gesundheitsfördernden Faktoren erweitert werden (salutogenetischer Ansatz)“. (Thomas 2005) Es wurde in unserer Studie nicht ermittelt, welchen Zugang die Versuchspersonen zu ihren „Stressoren“ haben und wie sie damit umgehen. In diesem Fall wäre zu der physischen Untersuchung auch ein psychologischer Test zu überlegen. Außerdem kamen die Probandinnen und Probanden aus verschiedenen Berufskategorien der sozialen Mittelschicht mit unterschiedlichen psychischen Belastungen im Berufsalltag. Daher wäre eine berufliche Vereinheitlichung für gleiche Testbedingungen ein weiteres Diskussionsthema.

Aus den oben genannten Gründen könnte die Bestimmung der Stresshormone als zusätzliche Variable für weitere Studien auch hier eine Überlegung wert sein.

Die Sportler und Sportlerinnen unter den Probandinnen und Probanden waren durchwegs Amateursportler und –sportlerinnen ohne professionelle Betreuung. Es besteht die Möglichkeit, dass bei übermotivierten Amateursportlern und -sportlerinnen möglicherweise erhöhte ADMA-Werte durch Übertraining in Form von falschem Training auftreten hätten können. Das Verhältnis Trainingsaufwand zu körperlicher Leistungsfähigkeit wurde zwar ermittelt und die Probandinnen und Probanden sollten am Tag vor dem Test keine intensiven Trainingseinheiten absolviert haben und dennoch wurden Einflüsse wie Stress, Hausbau, berufliche und familiäre Belastungen nicht berücksichtigt. Diese könnten zu erhöhten ADMA-Werten bei den sogenannten fitten Probandinnen und Probanden geführt haben.

Die ADMA Werte können, wie Surdacki et al. in ihrer Studie postulieren, auch bei rheumatischer Arthritis in Verbindung mit einem Ansteigen der Eiweißantikörper kurzzeitig ansteigen. Es besteht die Frage, ob auch eine eiweißreiche Ernährung zu kurzzeitigen ADMA-Anstiegen führen könnte? Eine kurzzeitige Akkumulation von ADMA (maximal drei Tage) beinhaltet laut Surdacki allerdings kein kardiovaskuläres Risiko. (Surdacki, Martens-Lobenhoffer et al. 2009). Ein Erklärungsmodell für die Ergebnisse in dieser Studie wäre der im Verhältnis zu anderen Studien niedrigere ADMA-Mittelwert von Durchschnittsalter von 40 Jahren und die generell niedrigen ADMA-Werte.

In der Studie von Sydow betreffend ADMA und Hyperhomocysteinemie liegt etwa das Durchschnittsalter der Versuchspersonen bei 65 Jahren und die durchschnittlichen ADMA-Plasma Konzentrationen bei $4 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$. Auch die Versuchsgruppe hatte immer noch Durchschnittswerte von $2 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$. (Sydow, Hornig et al. 2004)

Im Vergleich dazu sind die höchsten gemessenen ADMA-Werte in unserer Studie mit $1,2 \mu\text{mol/l}$ u doch deutlich niedriger. Der Adma-Mittelwert von $0,65 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$ ist fast identisch mit dem Normwert, der bei $0,7 \mu\text{mol/l}$ liegt. In der Studie von Richter et al lag der ADMA-Mittelwert am Beginn des Trainingsprogrammes bei $0,94 \pm 0,03 \mu\text{mol/l}$, deutlich höher als der Mittelwert in dieser Studie und mit $0,75 \pm 0,04 \mu\text{mol}$ liegen der durchschnittliche Mittelwert am Ende immer noch höher.

In Anbetracht dessen, wäre zu überlegen, ob aufgrund der eher niedrigen ADMA-Werte überhaupt signifikante Ergebnisse zu erwarten sind. In den bisherigen Studien werden die ADMA-Mittelwerte immer prä und post einer Intervention miteinander verglichen, wogegen es sich in unserer Studie nur um eine einmalige Messung handelt, die jedoch im Einzelnen keinerlei Aussage über frühere ADMA- Werte gibt. Der Leistungszustand, gemessen in Watt pro Kilogramm, gibt zwar Informationen über den derzeitigen Trainingszustand, ist jedoch möglicherweise für diese Studie nicht aussagekräftig genug. Es wäre interessant, ob die Ergebnisse den Erwartungen mehr entsprochen hätten, wenn die ADMA-Werte wesentlich mehr differiert hätten. Offenbar gibt es bei gesunden Menschen keine großen Abweichungen vom Normwert.

Die bisher durchgeführten Studien wurden hauptsächlich mit Personen durchgeführt, die eine der Erkrankungen hatten, bei denen sehr hohe ADMA-Spiegel auftreten können oder mit Personen über 65 Jahren. In unserer Studie gab es nur drei Personen, die älter waren als 65 und möglicherweise auch aufgrund ihrer hohen Leistungsfähigkeit keine erhöhten ADMA-Werte aufwiesen.

4.3 Metabolisches Syndrom (MTS)

Bei Patientinnen und Patienten mit MTS besteht eine geringere NO-Bildung aufgrund Inaktivität und Insulinresistenz als bei Gesunden (Lopez-Jaramillo 2008). Daraus ist zu schließen, dass diese Personen in unserer Studie einen signifikant höheren ADMA-Wert

als jene ohne MTS aufweisen. Betrachtet man die Ergebnisse betreffend ADMA und MTS, trifft diese Annahme nicht zu.

Die Tatsache, dass alle Personen mit MTS männlich sind, ist statistisch gesehen kein Zufall, zudem sind diese Personen deutlich älter. Daher ist anzunehmen, dass MTS vermehrt im Alter auftritt. Diese Alterstrennung ist ziemlich stark ausgeprägt, obwohl auch die jüngeren Personen in unserer Studie adipös sind, allerdings betreffend Gesamtcholesterin, Triglyceride und Cholesterinquotient im Vergleich bessere Werte haben. Die Metaboliker haben etwa gleiches Gesamtcholesterin aber klar niedrigeres HDL, dazu erhöhte Triglyceride, außerdem ist der BMI der Metaboliker deutlich höher. Bei den Personen mit MTS gibt es im Gegensatz zu den Personen ohne MTS keine ADMA Werte über $0,8\mu\text{mol/l}$. Die Frage erhebt sich demzufolge, warum diese Gruppe niedrigere ADMA-Plasma Konzentrationen haben.

- Die in unserer Studie untersuchten Metaboliker waren durchgehend Nichtraucher. Ein Erklärungsmodell könnte im möglichen höheren Körperbewusstsein der Probandinnen und Probanden mit MTS aufgrund der neben den erhöhten BMI-Werten auftretenden Risikofaktoren sein.
- Die Personen mit MTS haben im Vergleich zu den Personen ohne MTS eine deutlich geringere absolute und relative Leistungsfähigkeit. Durch regelmäßiges Ausdauertraining erhöht sich jedoch die NO-Synthese bei allen Personen, es fällt die ADMA Konzentration im Blut und es sinkt der oxidative Stress signifikant. Untrainierte ohne MTS könnten demnach schlechtere Werte als Metabolikerinnen und Metaboliker aufweisen. Da pro Person nur ein einmaliges Testergebnis vorliegt, sind einerseits keine Testergebnisse von etwa einem Jahr zuvor bekannt. Es wäre möglich, dass bei den Personen mit MTS bereits eine Life-Style Änderung bestand, die sich positiv auf die ADMA-Werte ausgewirkt haben könnte. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob ADMA in Reaktion auf Training schneller sinkt, als sich Leistungsfähigkeit und Adipositas verbessern und ob auch schon ein wenig regelmäßige Bewegung reicht, um ADMA zu senken, während das gegen Adipositas und für eine signifikante Leistungssteigerung noch zu wenig ist. Besagte Werte könnten möglicherweise durch ein weiteres Trainingsprogramm und Reduktion der BMI-Werte noch wesentlich verbessert werden. Krzyzanowska et al postulieren ein deutliches Absinken der ADMA-Spiegel bei Frauen mit Adipositas per magna durch Verringerung des Körpermasse. Die ADMA Konzentrationen betragen 1.06 ± 0.06

$\mu\text{mol/L}$ bei einem BMI von $49 \pm 1 \text{ kg/m}^2$ zu Beginn der Studie und sanken durch Reduktion der BMI-Werte auf $34 \pm 1 \text{ kg/m}^2$ signifikant ($p < .001$) (Krzyzanowska, Mittermayer et al. 2004). Trotz reduzierter ADMA-Spiegel in Richtung Normwerte, hatten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Ende der Studie immer noch hohe BMI-Werte. Die Metaboliker unserer Studie hatten deutlich niedrigere ADMA-Werte als die Personen ohne MTS. Inaktivität korreliert vor allem bei Personen mit MTS mit hohem IL-6, wodurch in weiterer Folge die ADMA-Synthese aktiviert wird (Zoccali, Maas et al. 2007); (Fischer, Berntsen et al. 2007). Demzufolge hätten inaktive Metabolikerinnen und Metaboliker höhere ADMA-Werte als aktive. Aus diesem Grund wäre eine zweite Austestung innerhalb eines bestimmten Zeitraumes von besonderem Interesse, um zu sehen, ob sich die ADMA-Werte in dieser Gruppe verändern oder bereits verändert haben. Ziel unserer Studie war jedoch, einen signifikanten Zusammenhang zwischen ADMA und der maximalen aeroben Leistungsfähigkeit zu ermitteln.

- Eine Störung des Fettstoffwechsels durch MTS steht möglicherweise nicht in direktem Zusammenhang mit ADMA, das ja zum Proteinstoffwechsel gehört, wenn auch beide die Gefäße betreffen. Bei MTS wird das LDL-Cholesterin zur Verfügung gestellt, während ADMA die NO-Synthase hemmt und somit die LDL-Oxidation nicht mehr verhindern kann. Möglicherweise ist also erst das Zusammenwirken von MTS und ADMA besonders kritisch.
- Ein weiteres Erklärungsmodell für die niedrigen ADMA-Werte könnte in der Ernährung liegen. In der Studie von Fard et al werden zwar signifikante ADMA-Plasma-Konzentrationen fünf Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit, (75% Fett, 15% Kohlehydrate, 10% Protein) festgestellt (Fard 2000). Allerdings gibt es keine follow up Untersuchungen. Weiters ist auch nicht bekannt, ob die Leber auf diesen vermehrten Fettkonsum durch Mobilisation der DDAH Produktion reagiert und dadurch ADMA abbaut.
- Die geringeren ADMA-Werte der Metaboliker könnten durch Selection Bias zustande gekommen sein, denn die Personen, die es schaffen trotz MTS und höherem Alter die Einschlusskriterien für unsere Studie zu erfüllen, scheinen tendenziell niedrigeres ADMA zu haben. Diese These bekräftigt ADMA als wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor, auch in Verbindung mit obiger Hypothese, dass erst das Zusammenwirken von MTS und ADMA gefährlich wird.

- Es wäre weiters zu überlegen, ob übergewichtige Menschen möglicherweise einen unerwartet niedrigeren ADMA-Spiegel als Normalgewichtige aufweisen, wie es etwa bei BNP laut B. Puschendorf von der Uni Innsbruck der Fall ist. (B.Puschendorf, Uni Innsbruck, persönliche Mitteilung 2004). Diese Vermutung steht allerdings im Widerspruch zu der im Kapitel 1.5 erwähnten Studie von Gruber et al, in der die Autoren bei übergewichtigen Jugendlichen zwar keine Korrelation von ADMA und den mit Übergewicht verbundenen kardiovaskulären Risikofaktoren feststellen konnten, aber sie postulieren einen signifikant erhöhten ADMA-Spiegel gegenüber Normalgewichtigen sowie eine Korrelation von alkalischen Phosphaten und ADMA. (Ayer, Harmer et al. 2009); (Gruber, Mayer et al. 2008).

Um einen ursächlichen Zusammenhang zu zeigen, wäre anzulegen, eine Longitudinalstudie oder eine follow up Untersuchung zu machen, in denen der Status trainiert/untrainiert in der Studie kontrolliert erzeugt wird und nicht schon gegeben ist. Daher wäre anzudenken, die Hälfte zu trainieren, um dann die Unterschiede in den ADMA-Werten zu beobachten. Gomes et al postulieren etwa in ihrer Studie den positiven Einfluss von Ausdauertraining auf Personen mit MTS. Es konnten bei Personen ohne MTS verglichen mit den Personen mit MTS eine signifikant geringere Konzentration von den zur NO-Bildung förderlichen Markern, unter anderem, erhöhter oxidativer Stress, festgestellt werden. ($p < .05$). Bei allen Versuchspersonen reduzierten sich durch Ausdauertraining oxidativer Stress und ADMA signifikant ($p < .05$). Weiters konnte bei den Personen mit MTS durch körperliches Training auch hier die NO-Synthese signifikant verbessert werden (Gomes, Casella-Filho et al. 2008). Einer weiteren Studie von McLaughlin et al zufolge, reduziert sich die ADMA Konzentration im Blut bei Personen, die regelmäßiges aerobes Training betreiben in Verbindung mit Verbesserung der Insulinresistenz bei Übergewichtigen (McLaughlin, Stuhlinger et al. 2006). Als Konnex zu unseren Ergebnissen ist die Tatsache zu erwähnen, dass bei den ursprünglich völlig untrainierten Personen mit MTS eine Leistungssteigerung schon in sehr kurzer Zeit mit einem relativ geringen Trainingsaufwand erzielt werden kann. Demzufolge kommt es auch zu metabolischen Veränderungen und einer Senkung der ADMA-Werte.

Zum einen korreliert der bereits erwähnten Studie von Zoccali 2008, zufolge, Inaktivität stark mit IL-6, das wiederum die ADMA-Synthese aktiviert. Inwieweit die ADMA-Spiegel mit Inaktivität korrelieren, ist nicht bekannt, ist aber ein interessanter Ansatz für künftige Studien. Da die MTS-Teilnehmer unserer Studie explizit schon in Behandlung waren und

neben der besseren Stressbewältigung auch ihren Lebensstil, ihr Ess- und Aktivitätsverhalten, im Gegensatz zu den unbehandelten und unbelehrbaren Metabolikern, positiv verändert hatten, sanken bei diesen möglicherweise die IL-6 Spiegel und somit auch die ADMA-Spiegel schon vor Beginn der Testphase unserer Studie.

4.4 Schlussfolgerung

Als Conclusio in unserer Studie ergibt sich, dass kein signifikanter Einfluss der aeroben Leistungsfähigkeit auf ADMA-Plasmaspiegel besteht. Es konnte lediglich ein minimal positiver Zusammenhang zwischen der relativen Leistungsfähigkeit und ADMA, festgestellt werden. Das Setting in unserer Studie beeinflusst hauptsächlich die Leistungsfähigkeit. Bei der Variable ADMA liegt das Problem augenscheinlich beim metabolischem Syndrom, zurückzuführen auf die auffallend niedrigen ADMA-Werte. Beide Variablen sind durch die Probanden- und Probandinnenselektion entscheidend beeinflusst, die Einschränkung auf Gesunde und die Tatsache, so wenige Personen mit hohen ADMA-Werten oder niedriger Leistungsfähigkeit gefunden zu haben, stellen eine systematische Einschränkung dieser Studie dar. Daher ist zu überlegen, die Probanden- und Probandinnenauswahl hinkünftig noch stärker zu selektionieren. Unsere Studie war jedoch nur ausgelegt auf eine erste Analyse zwischen ADMA und maximaler aerober Leistungsfähigkeit bei gesunden Personen.

Die positiven Auswirkungen von Training neben der Steigerung der Leistungsfähigkeit sind ausreichend bekannt, auch dessen senkende Wirkung auf die ADMA-Spiegel bei erkrankten Personen wurde bereits durch einige Studien belegt. Neben dem aeroben Ausdauertraining sollte auch dem Krafttraining in Verbindung mit ADMA besondere Aufmerksamkeit zukommen, da durch Krafttraining die Proteinsynthese aktiviert wird und dadurch der ADMA-Metabolismus beeinflusst werden könnte.

Inwiefern sich Kraft- oder Ausdauertraining auf die ADMA-Werte von gesunden Personen auswirkt, bedarf jedoch noch weiterer Studien.

Zusammenfassung

Die Herz-Kreislauf Erkrankungen gehören neben Krebs zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität weltweit. Neben den bereits bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren haben sich in den letzten Jahren neue biochemische Parameter wie etwa ADMA, ein methyliertes Derivat des Arginin und endogener Hemmstoff des Enzyms Stickstoffmonoxidsynthase, gebildet. Erhöhte ADMA-Werte werden unter anderem bei Personen mit Bluthochdruck, erhöhten Cholesterin-Spiegeln, Diabetes mellitus und chronischer Nierenkrankheit gefunden.

Die Hypothese der vorliegenden Dissertation war, dass ein Zusammenhang zwischen hoher Leistungsfähigkeit und niedrigen ADMA-Werten besteht. Nach der Blutabnahme wurde die maximale aerobe Leistungsfähigkeit mittels symptomlimitierter (Spiro)-Ergometrie mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien von 200 Personen ermittelt, wobei in 182 Fällen eine Ausbelastung erreicht werden konnte. Die ADMA-Bestimmung erfolgte in vitro mittels ELISA-Kit im analytischen Labor des Physiologischen Instituts in Wien.

Bei der deskriptiven und induktiven Datenanalyse erfolgte aufgrund der auffälligen Werte der Subgruppe der Personen mit metabolischem Syndrom (MTS) eine Unterteilung nach „Studiensample“, „Nicht Metabolisches Syndrom“ (*noMetSyn*) und „Metabolisches Syndrom“ (*MetSyn*).

Es waren eine deutliche Streuung und keinerlei signifikante Zusammenhänge zu erkennen. Zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs wurde eine Korrelationsprüfung durchgeführt. Im Studiensample bestand völlig entgegen der Erwartung eine positive Korrelation zwischen ADMA und relCRF ($R^2 = 0,052$). Nach Elimination der Parameter Alter, Geschlecht und metabolisches Syndrom und Verwendung der Residuen ADMAresid und relCRFresid bestand ein immer noch signifikanter und positiver jedoch nur noch sehr schwacher Zusammenhang ($R = 0,001$): Das heißt, dass eine um 100% höhere Leistungsfähigkeit mit einem nur um $0,1 \mu\text{mol/L}$ höheren ADMA-Spiegel korreliert und das bedeutet, dass die Gruppe mit MTS tatsächlich für einen Großteil des inversen Zusammenhanges verantwortlich war.

Die aufgestellte These „ADMA fällt mit zunehmender aerober Leistungsfähigkeit“ konnte jedenfalls nicht belegt werden.

Summary

Cardiovascular diseases and cancer are the leading causes of morbidity and mortality in our society. In the last few years new biochemical markers associated with cardiovascular disease have been identified. The endogenous nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) is one of the most promising markers in cardiovascular disease. This substance is considered a common pathway mediating the adverse vascular effects of traditional and non-traditional risk factors. Elevated ADMA levels have been shown to occur in diseases related to endothelial dysfunction such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and chronic kidney disease. Currently there exists no specific pharmacological intervention to lower ADMA. The effect of exercise on ADMA levels in different patient populations is inconclusive. Hence the aim of our study was to investigate the possible relationship between physical fitness and ADMA levels.

In order to investigate the effect of aerobic capacity on ADMA 200 subjects were established on cycle ergometers. Maximal aerobic capacity was evaluated in 182 cases. Prior to the exercise tests blood samples were collected.

ADMA was measured in the analytical laboratory of the Physiological Institute in Vienna by means of ELISA.

Descriptive and inductive data analyses with classification in *studysample*, *no metabolic syndrome* and *metabolic syndrome* is based on the conspicuous data of the subgroup of subjects with metabolic syndrome. No significant variations are visible in scatterplots.

Statistical calculation analyzed Pearson's correlation coefficients. In contrast to our assumption there was a positive correlation between ADMA and rel CRF ($R^2 = .352$). This finding did even remain significant after adjustment for age, gender and the presence of metabolic syndrome, although this was very weak. This means a 100% increase in aerobic capacity is related to an ADMA increase of $0.1 \mu\text{mol/l}$.

Our prior hypothesis that "*ADMA decreases with increasing aerobic capacity*" could not be proved.

Literaturverzeichnis

- Abdelwhab, S., G. Lotfy, et al. (2008). "Relation between asymmetric dimethylarginine (ADMA) and hearing loss in patients with renal impairment." *Ren Fail* 30(9): 877-883.
- Achan, V. B., M.; Malaki, M.; Whitley, G.; Leiper, J.; MacAllister, R.; Vallance, P. (2003). "Asymmetric Dimethylarginine Causes Hypertension and Cardiac Dysfunction in Humans and Is Actively Metabolized by Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23(8): 1455-1459.
- Altun, Z. S., S. Uysal, et al. (2008). "Effects of oral L-arginine supplementation on blood pressure and asymmetric dimethylarginine in stress-induced preeclamptic rats." *Cell Biochem Funct* 26(5): 648-653.
- Antoniades, C., C. Shirodaria, et al. (2009). "Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis." *Eur Heart J* 30(9): 1142-1150.
- Arstila, M. (1972). "Pulse-conducted triangular exercise-ECG test. A feed-back system regulating work during exercise." *Acta Med Scand Suppl* 529: 3-109.
- Aucella, F., R. Maas, et al. (2009). "Methylarginines and mortality in patients with end stage renal disease: A prospective cohort study." *Atherosclerosis*.
- Ayer, J. G., J. A. Harmer, et al. (2009). "HDL-cholesterol, blood pressure, and asymmetric dimethylarginine are significantly associated with arterial wall thickness in children." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29(6): 943-949.
- Bachl, N., W. Derman, et al. (2009). "Therapeutic use of growth factors in the musculoskeletal system in sports-related injuries." *J Sports Med Phys Fitness* 49(4): 346-357.
- Bahlmann, F. H., K. de Groot, et al. (2005). "Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists." *Hypertension* 45(4): 526-529.
- Bai, Y. and R. Hui (2008). "Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH)--a critical regulator of hypertensive left ventricular hypertrophy?" *Med Hypotheses* 70(5): 962-966.
- Billecke, S. S., L. G. D'Alecy, et al. (2009). "Blood content of asymmetric dimethylarginine: new insights into its dysregulation in renal disease." *Nephrol Dial Transplant* 24(2): 489-496.
- Blackwell, S., D. S. O'Reilly, et al. (2007). "Biological variation of asymmetric dimethylarginine and related arginine metabolites and analytical performance goals for their measurement in human plasma." *Eur J Clin Invest* 37(5): 364-371.

- Blair, S. N., H. W. Kohl, 3rd, et al. (1989). "Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women." *Jama* 262(17): 2395-2401.
- Bode-Boger, S. M., J. Muke, et al. (2003). "Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years." *Vasc Med* 8(2): 77-81.
- Boger, R. H. (2003). "Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction." *Clin Chem Lab Med* 41(11): 1467-1472.
- Boger, R. H. (2003). "The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor." *Cardiovasc Res* 59(4): 824-833.
- Boger, R. H. (2004). "[Asymmetrical methylarginine (ADMA) as a cardiovascular risk factor: epidemiological and prospective data]." *Dtsch Med Wochenschr* 129(15): 820-824.
- Boger, R. H., S. M. Bode-Boger, et al. (1998). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia." *Circulation* 98(18): 1842-1847.
- Boger, R. H., K. Sydow, et al. (2000). "LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases." *Circ Res* 87(2): 99-105.
- Boger, R. H., P. Vallance, et al. (2003). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase." *Atheroscler Suppl* 4(4): 1-3.
- Böger, R. I. (2003). "Die Entdeckung eines neuen kardiovaskulären Risikofaktors. Hemmung der endothelialen NO-Synthase durch asymmetrisches Dimethylarginin." *Int. Prax* 43: 371-384.
- Ceremuzynski, L., T. Chamiec, et al. (1997). "Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris." *Am J Cardiol* 80(3): 331-333.
- De Gennaro Colonna, V., S. Bonomo, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces vascular endothelium impairment and aggravates post-ischemic ventricular dysfunction in rats." *Eur J Pharmacol* 557(2-3): 178-185.
- Deakin, S. L., I.; Nicaud, V.; Brulhart Meynet, MC.; Tiret, L.; James, RW. (2002). "Paraoxonase-1 L55M polymorphism is associated with an abnormal oral glucose tolerance test and differentiates high risk coronary disease families." *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 1268-1273.
- Dubois, D. D., E.F (1916). "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known." *Archives of Internal Medicine, Chicago* 17: 863-871.
- Duckelmann, C., F. Mittermayer, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(9): 2037-2042.

- Erbel, E. S., W.; Möhlenkamp, S.; Schmermund, A. (2003). "Risk factor grading for prevention of coronary artery disease. A new perspective with consequences for the public health service." *Dtsch med Wochenschr* 128(7): 330-336.
- Fard, A., C. H. Tuck, et al. (2000). "Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(9): 2039-2044.
- Fischer, C. (2006). "Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?" *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33. 12: 6-33.
- Fischer, C. P., A. Berntsen, et al. (2007). "Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity." *Scand J Med Sci Sports* 17(5): 580-587.
- Fletcher, G. F. B., G.J; Amsterdam, E.A.; Chaitman, B.; Eckel, R.; Fleg, J.; Froelicher, V.F.; and A. S. P. Leon, I.L.; Rodney, R.; Simons-Morton, D.A.; Williams, M.A.; Bazzarre, T. (2001). "Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the." *Circulation* 104: 1694-1740.
- Frobert, O., S. P. Hjortshoj, et al. (2008). "Methylated arginines in stable and acute patients with coronary artery disease before and after percutaneous revascularization." *Int J Cardiol* 129(2): 288-291.
- Furchgott, R. F. (1993). "Introduction to EDRF research." *J Cardiovasc Pharmacol* 22 Suppl 7: S1-2.
- Furchgott, R. F. (1999). "Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide." *Biosci Rep.* 19(4): 235-251.
- Furger, P. (2008). Labor quick
- Laborwerte und Befunde A-Z, Differenzialdiagnose, Labormedizin, Thieme Verlag.
- Furuki, K., H. Adachi, et al. (2007). "Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study." *Atherosclerosis* 191(1): 206-210.
- Gary, J. D. and S. Clarke (1998). "RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation." *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 61: 65-131.
- Gerovasili, V., S. Drakos, et al. (2009). "Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure." *J Cardiopulm Rehabil Prev* 29(6): 385-391.
- Gibbons, R. J., G. J. Balady, et al. (1997). "ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)." *Circulation* 96(1): 345-354.
- Goldhammer, E., A. Tanchilevitch, et al. (2005). "Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients." *Int J Cardiol* 100(1): 93-99.

- Gomes, V. A., A. Casella-Filho, et al. (2008). "Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome." *Nitric Oxide* 19(4): 345-350.
- Gruber, H. J., C. Mayer, et al. (2008). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is tightly correlated with growth in juveniles without correlations to obesity related disorders." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116(9): 520-524.
- Hall, M., R. Vasko, et al. (2004). "Acute stress affects heart rate variability during sleep." *Psychosom Med* 66(1): 56-62.
- Heilman, K., M. Zilmer, et al. (2009). "Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes." *Scand J Clin Lab Invest* 69(1): 85-91.
- Heitzer, T., T. Schlinzig, et al. (2001). "Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease." *Circulation* 104(22): 2673-2678.
- Hemminki, V., J. Laakso, et al. (2007). "Plasma asymmetric dimethylarginine and retinal vessel diameters in middle-aged men." *Metabolism* 56(10): 1305-1310.
- Herrmann, W., S. Isber, et al. (2005). "Concentrations of homocysteine, related metabolites and asymmetric dimethylarginine in preeclamptic women with poor nutritional status." *Clin Chem Lab Med* 43(10): 1139-1146.
- Heutling, D., H. Schulz, et al. (2008). "Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment." *J Clin Endocrinol Metab* 93(1): 82-90.
- Hofmann, P., R. Pokan, et al. (1994). "Relationship between heart rate threshold, lactate turn point and myocardial function." *Int J Sports Med* 15(5): 232-237.
- Hollmann, W., Hettinger, Th. (2000). *Sportmedizin*. Stuttgart, Schattauer Stuttgart New York.
- Ignarro, L. J. (2002). "Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview." *J Physiol Pharmacol* 53(4 Pt 1): 503-514.
- Ignarro, L. J., G. M. Buga, et al. (1987). "Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide." *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(24): 9265-9269.
- Janatuinen, T., J. Laakso, et al. (2003). "Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults." *Vasc Med* 8(3): 185-189.
- Jung, C. S., B. A. Iuliano, et al. (2004). "Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* 101(5): 836-842.

- Kakimoto, Y. A., S.; . (1970). "Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl- arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine." *J Biol Chem* 245: 5751–5758.
- Kao, Y. D., K.; Chan, A.; Knight J.; Silink, M. (1998). "A variant of paraoxonase (PON1) gene is associated with diabetic retinopathy in IDDM." *J Clin Endocrinol Metab* 83(7): 2589-2592.
- Kielstein, J. T. (2007). "ADMA." *Der Nephrologe, Zeitschrift für Nephrologie und Hypertensiologie* 2(4): 285-286.
- Kielstein, J. T., S. M. Bode-Boger, et al. (2001). "Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease." *Kidney Int Suppl* 78: S9-13.
- Kielstein, J. T. B., Rainer H.; Bode-Boger, Stefanie M.; Frolich, Jurgen C.; Haller, Hermann; Ritz, Eberhard; Fliser, Danilo (2002). "Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease." *Journal of the American Society of Nephrology* 13(1): 170-176.
- Klinke, A., Ed. (2009). *Bedeutung der Myeloperoxidase für die Migration neutrophiler Granulozyten*. Hamburg.
- Klinke, A. (2009). "Bedeutung der Myeloperoxidase für die Migration neutrophiler Granulozyten." *Dissertation*.
- Knowler, W. C., E. Barrett-Connor, et al. (2002). "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." *N Engl J Med* 346(6): 393-403.
- Kokkinos, P., J. Myers, et al. (2008). "Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study." *Circulation* 122(8): 790-797.
- Kotseva, K., D. Wood, et al. (2009). "EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries." *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.
- Kroidl, R. F., Schwarz St., Lehnigk, B. (2007). *Kursbuch Spiroergometrie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Krzyzanowska, K., F. Mittermayer, et al. (2004). "Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women." *J Clin Endocrinol Metab* 89(12): 6277-6281.
- Krzyzanowska, K., F. Mittermayer, et al. (2008). "ADMA, cardiovascular disease and diabetes." *Diabetes Res Clin Pract* 82 Suppl 2: S122-126.
- Landim, M. B., A. Casella Filho, et al. (2009). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis." *Clinics (Sao Paulo)* 64(5): 471-478.

- Landmesser, U., B. Hornig, et al. (2004). "Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis?" *Circulation* 109(21 Suppl 1): II27-33.
- Larsen, A. I., K. Gjesdal, et al. (2004). "Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability." *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11(2): 162-167.
- Lee, H. W., S. Kim, et al. (1977). "S-adenosylmethionine: protein-arginine methyltransferase. Purification and mechanism of the enzyme." *Biochemistry* 16(1): 78-85.
- Lee, I. M. P., R. S., Jr. (1996). "Do physical activity and physical fitness avert premature mortality?" *Exerc Sport Sci Rev* 24: 135-171.
- Leiper†, J. M. S. M., J.; Chubb, A.; Macallister, R.J.; Charles, I.G.; Whitley†, G.St.J.; Vallance, P. (1999). "Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases." *Biochem. J.* 343: 209-214.
- Li, J. C., L. Chang, et al. (2007). "[Effect of asymmetric dimethylarginine on the activation of hepatic stellate cells and its mechanism]." *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 32(3): 427-432.
- Linss, G. (2003). "Therapie der chronischen arteriellen Hypertonie und die Rolle der Betablocker." *JOURNAL FÜR HYPERTONIE* 7: 11-18.
- Löllgen, H. E., E. (2000). *Ergometrie. Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis.* Köln, Springer Verlag.
- Lopez-Jaramillo, P., W. D. Arenas, et al. (2008). "The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia." *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2(4): 261-275.
- Lu, T. D., Y.; Lin, S.; Lee, W.; Tai, H. (2003). "Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention." *Eur Heart J* 24: 1912-1919.
- Luchner, A. H., St.; Schunkert, H.; Riegger, G. A. (2003). "Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik." *Deutsches Arzteblatt* 100(50): 3314-3321.
- Lückerath, E. M.-N., S.-D. (2008). *Diätik und Ernährungsberatung, Das Praxisbuch.* 70469 Stuttgart, Hippokrates Verlag.
- Maier, L. S., C. Maack, et al. (2008). "Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN)." *Clin Res Cardiol* 97(6): 356-363.
- Mallamaci, F. and C. Zoccali (2009). "Clinical implications of elevated asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease and end-stage renal disease." *J Ren Nutr* 19(1): 25-28.

- Marcovecchio, M. L., B. Widmer, et al. (2008). "Effect of acute variations of insulin and glucose on plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in young people with Type 1 diabetes." *Clin Sci (Lond)* 115(12): 361-369.
- Marees, H. d. B., U. (2003). *Sportphysiologie*. 44780 Bochum, Sportverlag Strauss.
- Matsuguma, K., S. Ueda, et al. (2006). "Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease." *J Am Soc Nephrol* 17(8): 2176-2183.
- Maxwell, A. J., B. E. Anderson, et al. (2000). "Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar." *Vasc Med* 5(1): 11-19.
- McLaughlin, T., M. Stuhlinger, et al. (2006). "Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss." *J Clin Endocrinol Metab* 91(5): 1896-1900.
- Mittermayer, F., J. Pleiner, et al. (2005). "Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus." *Wien Klin Wochenschr* 117(23-24): 816-820.
- Möhlenkamp, S. (2003). "Die koronare Herzkrankheit (KHK); Definition, Ätiologie, Epidemiologie, Risikofaktoren." *European Heart Journal* 24: 1601-1610.
- Mookerjee, R. P., R. N. Dalton, et al. (2007). "Inflammation is an important determinant of levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in acute liver failure." *Liver Transpl* 13(3): 400-405.
- Moreira, A., L. Delgado, et al. (2009). "Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections?" *Br Med Bull* 90: 111-131.
- Morris, J. N., J. A. Heady, et al. (1953). "Coronary heart-disease and physical activity of work." *Lancet* 265(6795): 1053-1057; contd.
- Murr, C., A. Meinitzer, et al. (2009). "Association between asymmetric dimethylarginine and neopterin in patients with and without angiographic coronary artery disease." *Scand J Immunol* 70(1): 63-67.
- Myers, J., A. Kaykha, et al. (2004). "Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men." *Am J Med* 117(12): 912-918.
- Myers, J., M. Prakash, et al. (2002). "Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing." *N Engl J Med* 346(11): 793-801.
- Nickel, T., A. Deutschmann, et al. (2009). "Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones." *Microvasc Res*.
- Niebauer, J. (2006). "Exercise training for the prevention and treatment of lifestyle-induced diseases." *Wien Klin Wochenschr*(118): A30-A38.

- Niebauer, J., A. L. Clark, et al. (2005). "Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers." *Eur J Heart Fail* 7(2): 189-193.
- Niederberger, M. (1978). "Leitlinien für die Ergometrie." *Österreichische Ärztezeitung*(Arbeitsgemeinschaft für Ergometrie der Kardiologischen Gesellschaft): 33.
- Niederseer, D. N., J. (2009). "Körperliches Training als integraler Bestandteil der Leitlinien-basierten Therapie der koronaren Herzkrankheit." *Austrian Journal of Cardiology* 16(9-10): 327-332.
- Nijveldt, R. J., T. Teerlink, et al. (2004). "Elevation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients developing hepatic failure after major hepatectomy." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 28(6): 382-387.
- Nijveldt, R. J., T. Teerlink, et al. (2003). "The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA)." *Clin Nutr* 22(1): 17-22.
- Nijveldt, R. J., T. Teerlink, et al. (2003). "Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality." *Clin Nutr* 22(1): 23-30.
- Ozgurtas, T., C. Oktenli, et al. (2008). "Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Atherosclerosis* 200(2): 336-344.
- Paffenbarger, R. S. and W. E. Hale (1975). "Work activity and coronary heart mortality." *N Engl J Med* 292(11): 545-550.
- Paffenbarger, R. S., Jr., A. L. Wing, et al. (1978). "Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni." *Am J Epidemiol* 108(3): 161-175.
- Paik, W. K. and S. Kim (1967). "Enzymatic methylation of protein fractions from calf thymus nuclei." *Biochem Biophys Res Commun* 29(1): 14-20.
- Park, K., D. G. Lee, et al. (2009). "Dimethylarginine dimethylaminohydrolase in rat penile tissue: reduced enzyme activity is responsible for erectile dysfunction in a rat model of atherosclerosis." *Int J Impot Res* 21(4): 228-234.
- Pedersen, B. K. (2006). "The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control." *Essays Biochem* 42: 105-117.
- Pedersen, B. K. and M. A. Febbraio (2008). "Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6." *Physiol Rev* 88(4): 1379-1406.
- Pereira, E. C., M. C. Bertolami, et al. (2003). "Effects of simvastatin and L-arginine on vasodilation, nitric oxide metabolites and endogenous NOS inhibitors in hypercholesterolemic subjects." *Free Radic Res* 37(5): 529-536.
- Pereira, E. C., S. Ferderbar, et al. (2008). "Biomarkers of oxidative stress and endothelial dysfunction in glucose intolerance and diabetes mellitus." *Clin Biochem* 41(18): 1454-1460.

- Perticone, F., A. Sciacqua, et al. (2009). "Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension." *Int J Cardiol.*
- Pluta, R. M. (2006). "Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH." *Neurol Res* 28(7): 730-737.
- Pokan, R., G. Schwabegger, et al. (1995). "Effects of treadmill exercise protocol with constant and ascending grade on levelling-off O₂ uptake and VO₂ max." *Int J Sports Med* 16(4): 238-242.
- Pokan, R. B., W.; Gabriel, H.; Hofmann, P.; Kunschitz, E.; Mayr, K.; Samitz, G.; Schindler, K.; Wonisch, M. (2009). *Kompodium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation*. Radegund, Springer Verlag.
- Rawal, N., R. Rajpurohit, et al. (1995). "Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases." *Biochim Biophys Acta* 1248(1): 11-18.
- Rector, T. S., A. J. Bank, et al. (1996). "Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure." *Circulation* 93(12): 2135-2141.
- Richir, M. C., R. H. Bouwman, et al. (2008). "The prominent role of the liver in the elimination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the consequences of impaired hepatic function." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32(6): 613-621.
- Richter, B., A. Niessner, et al. (2005). "Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events." *Thromb Haemost* 94(6): 1306-1311.
- Savvateev, K. L., N. T. Akhunova, et al. (1987). "[Anaerobic threshold: its non-invasive evaluation and relation to exertion tolerance in patients with stenocardia]." *Biull Vsesoiuznogo Kardiolog Nauchn Tsentra AMN SSSR* 10(2): 19-24.
- Schachinger, V., M. B. Britten, et al. (2000). "Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease." *Circulation* 101(16): 1899-1906.
- Schlager, O. G., O.; Schuhfried, D.; Seidinger, R.; Koppensteiner, S.; Steiner, S.; (2009). "Exercise Training on Top of Standard Medication Increases Endothelial Progenitor Cells and Decreases ADMA Levels in Patients with PAD." *J Kardiol* 16: 177.
- Schulze, F., R. Wesemann, et al. (2004). "Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay." *Clin Chem Lab Med* 42(12): 1377-1383.
- Schulze, F. M., R.; Freese, R.; Schwedhelm, E.; Silberhorn, E.; Boeger, R. H. (2005). "Determination of a reference value for NG, NG-dimethyl-L-arginine in 500 subjects." *European Journal of Clinical Investigation* 35(10).
- Schwarzacher, S. P. (2002). "Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen." *J Kardiol* 9(4): 121-124.

- Schwarzacher, S. P. (2002). "Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen." *Journal für Kardiologie* 2002 9: 121-124.
- Siekmeier, R., T. Grammer, et al. (2008). "Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function." *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 13(4): 279-297.
- Singh, J. P. (2007). "Dimethylarginine dimethylaminohydrolase: a new therapeutic target for the modulation of nitric oxide and angiogenesis." *Curr Opin Investig Drugs* 8(9): 736-741.
- Smith, C. L. (2007). "C-reactive protein and asymmetric dimethylarginine: markers or mediators in cardiovascular disorders?" *Curr Pharm Des* 13(16): 1619-1629.
- Smith, L. L., M. Kukielka, et al. (2005). "Heart rate recovery after exercise: a predictor of ventricular fibrillation susceptibility after myocardial infarction." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(4): H1763-1769.
- Surdacki, A., J. Martens-Lobenhoffer, et al. (2009). "Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration." *Metabolism* 58(3): 316-318.
- Sydow, K., B. Hornig, et al. (2004). "Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA." *Vasc Med* 9(2): 93-101.
- Sydow, K. and T. Munzel (2003). "ADMA and oxidative stress." *Atheroscler Suppl* 4(4): 41-51.
- Syrovatka, P. K., P.; Potockova, J.; Fialova, L.; Vejrazka, M.; Crkovska, J.; Anzel, M. (2009). "Relationship between increased body iron stores, oxidative stress and insulin resistance in healthy men." *Ann Nutr Metab* 54(4): 268-274.
- Szuba, A., A. Chachaj, et al. (2008). "Asymmetric dimethylarginine in hematological malignancies: a preliminary study." *Leuk Lymphoma* 49(12): 2316-2320.
- Takiuchi, S., H. Fujii, et al. (2004). "Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients." *Am J Hypertens* 17(9): 802-808.
- Tang, W. H., Z. Wang, et al. (2009). "Diminished global arginine bioavailability and increased arginine catabolism as metabolic profile of increased cardiovascular risk." *J Am Coll Cardiol* 53(22): 2061-2067.
- Teeffelen, v. M. F. D. B., M.F.; Mosterd, A.; Bots, M.L.; Mosterd W.L.; Pool, J.; Doevendans, P.A.; Grobbee, D.E.; (2009). "Risk factors for exercise-related acute cardiac events. A case-control study." *Br J Sports Med* 43: 722-725.
- Teerlink, T., Neele, S.J., DeJong, S., Netelenbos, J.C., Stehouwer, C.D. (2003). "Estrogen replacement therapy lowers plasma levels of asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women." *Clin. Sci.* 105: 67-71.

- Teplan, V., O. Schuck, et al. (2008). "Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial." *Wien Klin Wochenschr* 120(15-16): 478-485.
- Thews, G. M., E.; Vaupel, P. (1999). *Physiologie und Pathophysiologie des Menschen*, Verl.-Ges., Stuttgart.
- Thomas, D., J. P. Cambou, et al. (2006). "[The best of epidemiology and cardiovascular prevention in 2005]." *Arch Mal Coeur Vaiss* 99 Spec No 1(1): 49-56.
- Thomas, P. (2005). *Antonovskys Modell der Salutogenese und sein Stellenwert in der aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion*. Norderstedt Germany, GRIN Verlag.
- Tomasits, J., Haber, P. (2008). *Leistungsphysiologie*. Wien, Springer Wien New York.
- Töply R. Rr; Barth, J. A., Ed. (1910). *Die bewegung des Herzens und des Blutes: 1628 von William Harvey, Realdo Colombo*.
- Toutouzas, K., M. Riga, et al. (2008). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance." *Horm Metab Res* 40(9): 655-659.
- Tsikas, D., R. H. Boger, et al. (2000). "Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox." *FEBS Lett* 478(1-2): 1-3.
- Tsikas, D., I. Rode, et al. (2003). "Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15(S)-8-iso-PGF₂alpha in end-stage liver disease." *Hepatology* 38(4): 1063-1064.
- Ueda, S., S. Yamagishi, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease (Review Article)." *Nephrology (Carlton)* 12(6): 582-590.
- Vallance, P., A. Leone, et al. (1992). "Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis." *J Cardiovasc Pharmacol* 20 Suppl 12: S60-62.
- Valtonen, P., K. Punnonen, et al. (2009). "Maternal serum ADMA is not associated with proinflammatory cytokines or C-reactive protein during normal pregnancy." *Cytokine* 46(2): 216-221.
- Vasa, M., S. Fichtlscherer, et al. (2001). "Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease." *Circulation* 103(24): 2885-2890.
- Vizzutti, F., R. G. Romanelli, et al. (2007). "ADMA correlates with portal pressure in patients with compensated cirrhosis." *Eur J Clin Invest* 37(6): 509-515.
- Wasserman, K. H., J. E.; Darryl, S. Y.; Stringer, W. W.; Whipp, B.J. (1999). *Principles of exercise testing and Interpretation*. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins.

- Wilcken, D. E., A. S. Sim, et al. (2007). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism." *Mol Genet Metab* 91(4): 309-317; discussion 308.
- Wonisch, M. (2003). "Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie." *Journal für Kardiologie* 10: 369-374.
- Wood, J. and J. Garthwaite (1994). "Models of the diffusional spread of nitric oxide: implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties." *Neuropharmacology* 33(11): 1235-1244.
- Yamagishi, S., S. Ueda, et al. (2008). "Role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in diabetic vascular complications." *Curr Pharm Des* 14(25): 2613-2618.
- Young, J. M., N. Terrin, et al. (2009). "Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease." *Clin J Am Soc Nephrol* 4(6): 1115-1120.
- Zhavbert, E. S., S. A. Tarasov, et al. (2008). "Study of the correlation between clinical efficiency of impaza and serum ADMA level." *Bull Exp Biol Med* 145(3): 367-370.
- Zoccali, C. (2000). "Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors?" *Nephrol Dial Transplant* 15(4): 454-457.
- Zoccali, C. (2006). "Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move." *J Hypertens* 24(4): 611-619.
- Zoccali, C., F. A. Benedetto, et al. (2002). "Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease." *J Am Soc Nephrol* 13(2): 490-496.
- Zoccali, C., R. Maas, et al. (2007). "Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections." *Nephrol Dial Transplant* 22(3): 801-806.
- Zsuga, J., J. Torok, et al. (2007). "Serum asymmetric dimethylarginine negatively correlates with intima-media thickness in early-onset atherosclerosis." *Cerebrovasc Dis* 23(5-6): 388-394.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Formel für die Berechnung der metabolischen Einheit (MET).....	32
Tab. 2: Geschlechts- und altersspezifische Referenzwertberechnungen.....	33
Tab. 3 Formel zur Berechnung der VO_{2max} mit Berücksichtigung der Körpermasse	33
Tab. 4: Formel zur Berechnung der Sauerstoffaufnahme.....	33
Tab. 5 Parameter der Spiro-Ergometrie.....	34
Tab. 6: Einteilung der Kontraindikationen in der Fahrradergometrie	36
Tab. 7: Abbruchkriterien der (Spiro)-Ergometrie.....	39
Tab. 8: Oberer Grenzwert für den systolischen Belastungsblutdruck	40
Tab. 9 Datensatzerstellung	45
Tab. 10: Verteilung der nominalen Variablen	47
Tab. 11: Verteilung der metrischen Variablen	50
Tab. 12: Kreuztabelle Nichtraucher/Raucher und Geschlecht	56
Tab. 13: Korrelationen in Tabelle A und Tabelle B	67
Tab. 14: Modellzusammenfassung	70
Tab. 15: Koeffizienten	70
Tab. 16: Modellzusammenfassung	72
Tab. 17: Koeffizienten.....	72
Tab. 18 Modellzusammenfassung	73
Tab. 19 Koeffizienten.....	74

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Experimente von Furchgott et al. 1980	3
Abb. 2: Funktionen von Stickstoffmonoxid (Boger 2003).....	5
Abb. 3: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Blutgefäßes (Klinke 2009).....	6
Abb. 4: NO-Synthese im Endothel und Wirkung auf die benachbarte Muskelzelle (Linss 2003).....	7
Abb. 5: Schematische Darstellung des Mechanismus der Mono- bzw. asymmetrischen und symmetrischen Dimethylierung von Arginin durch PRMTs (modifiziert nach Bedford and Richard, 2005)	10
Abb. 6: Metabolismus von ADMA im menschlichen Organismus (Böger 2003)	10
Abb. 7: Reaktionsmechanismus der NO Synthese (Böger 2003).....	12
Abb. 8: Zusammenhang zwischen ADMA-Konzentration und Intima/Media Dicke der Arteria carotis mit Cholesterin gefütterten Kaninchen (Zoccali, 2003).....	13
Abb. 9: Todesursachenstatistik 2006 (Statistik Austria, 2007)	15
Abb. 10: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland nach ICD-10.....	16
Abb. 11: ADMA-Konzentration bei Cholesterin-gefütterten Kaninchen im Zeitverlauf (Boger 2003).....	22
Abb. 12: Unipolare Brustwandableitungen V1 bis V6 nach Wilson.....	37
Abb. 13 Verteilung der Variable Geschlecht in NoMetSyn und MetSyn	48
Abb. 14: Verteilung der Variable Nichtraucher/Raucher	48
Abb. 15: Verteilung der Variable Metabolisches Syndrom	49
Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Variable Alter	51
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Variable BMI.....	51
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Variable Wmax/kg KM korrigiert	52
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Variable rel CRF.....	52
Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Variable ADMA	53
Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Variable Zig/Tag.....	53
Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der Variable Gesamtcholesterin.....	54
Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Variable HDL-Cholesterin	54
Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der Variable Chol/HDL	55
Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der Variable Triglyceride.....	55
Abb. 26: Verteilung der Variablen Nichtraucher/Raucher und Geschlecht (Studiensample)	57
Abb. 27: Verteilung der Variablen Nichtraucher/Raucher und relCRF (noMetSyn).....	57
Abb. 28: Verteilung der Variablen Geschlecht und Chol/HDL (noMetSyn)	58

Abb. 29: Verteilung der Variablen Geschlecht und Alter (Studiensample)	58
Abb. 30: Verteilung der Variablen Geschlecht und ADMA (Studiensample)	59
Abb. 31: Verteilung der Variablen Nichtraucher/Raucher und ADMA (Studiensample) ..	59
Abb. 32: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable rel CRF	60
Abb. 33: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Wmax korr.....	60
Abb. 34: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Alter.....	61
Abb. 35: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable BMI	61
Abb. 36: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Gesamtcholesterin	62
Abb. 37: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable HDL-Cholesterin	62
Abb. 38: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Chol/HDL Quotient.....	63
Abb. 39: Scatterplot ADMA in Abhängigkeit von der Variable Triglyceride	63
Abb. 40: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable Alter	64
Abb. 41: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable BMI.....	64
Abb. 42: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable Cholesterinquotient.....	65
Abb. 43: Scatterplot rel CRF in Abhängigkeit von der Variable Triglyceride.....	65
Abb. 44: Histogramm Residuum in Anhängigkeit von der Variable ADMA.....	71
Abb. 45: Histogramm Standardisiertes Residuum mit abhängiger Variable relCRF.....	72
Abb. 46: Histogramm Standardisiertes Residuum mit abhängiger Variable ADMA Residual	75
Abb. 47: Scatterplot relCRF Residual in Abhängigkeit von der Variable ADMA Residual	75

Anhang

Datensätze

Studynr	sex	age	BMI	metsyn	cig/day	nicotine	Wmax/kgcorr	relCRF
1	0	24	22,49	0	10	1	3,08	130
2	0	43	20,76	0	20	1	2,80	126
3	0	42	19,61	0	20	1	2,43	106
4	0	50	20,58	0	0	0	2,20	100
5	0	42	24,03	0	0	0	2,30	110
6	0	43	21,83	0	0	0	3,08	134
7	0	51	19,92	0	5	1	3,16	135
8	0	51	22,06	0	0	0	3,77	176
9	0	46	21,48	0	0	0	1,80	80
10	0	37	23,88	0	0	0	3,40	162
11	0	50	21,8	0	0	0	3,54	173
12	0	44	22,99	0	20	1	2,94	134
13	0	28	21,07	0	0	0	3,35	138
14	0	30	18,52	0	0	0	4,46	181
15	0	35	18,17	0	0	0	3,21	129
16	0	37	19,36	0	0	0	3,60	142
17	0	26	21,88	0	0	0	4,17	174
18	0	29	24,22	0	10	1	3,66	159
19	0	51	19,23	0	8	1	2,68	119
20	0	34	21,01	0	2	1	3,76	161
21	0	24	21,61	0	0	0	4,55	184
22	0	22	21,53	0	0	0	4,19	172
23	0	33	21,85	0	0	0	3,08	134
24	0	21	20,17	0	0	0	3,59	134
25	0	26	22,57	0	0	0	4,18	176
26	0	28	21,77	0	0	0	4,63	179
27	0	24	20,66	0	0	0	4,52	178
28	0	30	19,26	0	0	0	2,65	103
29	0	24	19,29	0	0	0	4,67	174
30	0	33	26,33	0	0	0	3,56	169
31	0	29	19,33	0	0	0	3,82	146
32	1	44	26,01	0	0	0	3,89	164
33	1	49	22,34	0	0	0	5,76	231
34	1	65	23,74	0	0	0	3,88	184
35	1	28	21,16	0	0	0	4,91	165
36	1	30	25,54	0	10	1	4,71	171
37	1	29	21,27	0	0	0	3,42	107
38	1	54	25,18	0	0	0	2,94	130
39	1	52	22,15	0	0	0	3,84	164
40	1	30	20,05	0	15	1	3,85	121
41	1	39	26,78	0	20	1	2,93	118
42	1	51	24,44	0	0	0	3,81	169
43	1	53	27,7	0	20	1	2,87	142
44	1	39	20,68	0	0	0	7,46	220
45	1	41	29,22	0	0	0	2,42	108
46	1	20	20,76	0	12	1	3,90	121
47	1	22	21,04	0	0	0	6,32	199
48	1	24	19,59	0	0	0	5,38	158
49	1	26	23,74	0	0	0	4,88	167

Studynr	sex	age	BMI	metsyn	cig/day	nicotine	Wmax/kgcorr	relCRF
50	1	41	27,78	0	0	0	2,85	121
51	1	35	23,82	0	0	0	3,84	145
52	1	40	24,54	0	0	0	4,29	167
53	1	45	25,26	0	0	0	5,04	203
54	1	23	20,05	0	0	0	4,80	141
55	1	45	25,64	0	0	0	4,64	195
56	1	48	26,73	0	0	0	4,54	195
57	1	53	24,15	0	0	0	3,13	137
58	1	26	21,55	0	0	0	5,27	155
59	1	24	21,78	0	0	0	5,58	183
60	1	40	29,01	0	0	0	4,47	194
61	1	29	30,39	0	0	0	2,64	112
62	1	25	22,2	0	0	0	5,59	178
63	1	22	20,99	0	0	0	5,88	181
64	1	50	30,8	0	0	0	3,52	167
65	1	47	22,86	0	0	0	5,48	209
66	1	35	25,59	0	0	0	4,82	184
67	1	34	20,9	0	0	0	4,88	162
68	1	43	24,3	0	0	0	5,49	217
69	1	38	21,43	0	0	0	4,58	163
70	1	29	27,77	0	0	0	3,83	147
71	1	24	19,62	0	0	0	3,55	106
72	1	22	21,72	0	0	0	3,25	102
73	1	23	21,98	0	0	0	4,35	137
74	1	19	20,68	0	0	0	4,58	141
75	1	21	20,29	0	15	1	3,85	115
76	1	28	24,62	0	0	0	3,71	131
77	1	28	21,46	0	0	0	3,97	129
78	1	23	20,94	0	0	0	3,14	92
79	1	21	21,22	0	1	1	3,49	110
80	1	21	24,1	0	1	1	3,57	123
81	1	24	25,25	0	0	0	2,88	100
82	1	19	22,71	0	15	1	2,83	92
83	1	23	28,68	0	0	0	2,81	105
84	1	20	25	0	0	0	3,49	117
85	1	23	27,43	0	10	1	2,01	74
86	1	21	20,45	0	3	1	3,11	95
87	1	22	21,25	0	15	1	2,82	91
88	1	24	25,68	0	10	1	3,00	107
89	1	22	32,55	0	0	0	3,07	128
90	1	24	26,25	0	0	0	2,84	103
91	1	21	23,39	0	10	1	3,40	109
92	1	19	23,72	0	0	0	3,55	116
93	1	23	24,48	0	5	1	3,37	121
94	1	23	21,06	0	0	0	3,87	122
95	1	23	25,62	0	0	0	3,36	115
96	1	21	25,06	0	0	0	4,03	138
97	1	22	21,97	0	0	0	3,57	113
98	1	22	25,08	0	0	0	3,92	136
99	1	21	23,37	0	0	0	4,50	149
100	1	24	25,59	0	0	0	3,66	124
101	1	23	22,45	0	5	1	4,45	148
102	1	25	54,94	0	0	0	1,54	120
103	1	24	25,98	0	0	0	2,56	93

Studynr	sex	age	BMI	metsyn	cig/day	nicotine	Wmax/kgcorr	relCRF
104	1	22	20,01	0	0	0	3,76	115
105	1	24	20,98	0	0	0	3,57	106
106	1	24	24,43	0	0	0	2,47	85
107	1	22	24,34	0	0	0	4,17	142
108	1	23	22,55	0	0	0	4,27	138
109	1	26	25,99	0	0	0	3,55	129
110	1	27	23,55	0	20	1	3,52	123
111	1	28	22,99	0	0	0	5,94	193
112	1	63	36,87	1	0	0	1,21	74
113	1	54	30,08	1	0	0	1,91	95
114	1	49	29,66	1	0	0	2,36	120
115	1	55	31,98	1	0	0	1,90	103
116	1	44	32,37	1	0	0	2,37	105
117	1	58	27,69	1	0	0	1,56	75
118	1	43	28,12	1	0	0	2,31	102
119	1	64	29,44	1	0	0	2,31	120
120	1	65	29,43	1	0	0	2,38	144
121	1	57	29,99	1	0	0	1,97	102
122	1	55	28,22	1	0	0	2,26	114
123	1	55	34,15	1	0	0	2,00	110
124	1	54	32,78	1	0	0	2,11	112
125	1	60	28,73	1	0	0	2,02	96
126	1	59	29,91	1	0	0	1,68	87
127	1	59	36,98	1	0	0	1,50	89
128	1	57	32,26	1	0	0	1,43	89
129	1	61	33,32	1	0	0	1,67	95
130	1	62	35,1	1	0	0	1,79	108
131	1	55	31,17	1	0	0	2,06	108
132	1	60	29,16	1	0	0	2,12	116
133	1	57	32,9	1	0	0	2,26	122
134	1	57	27,54	1	0	0	2,03	102
135	1	55	32,82	1	0	0	2,01	108
136	1	61	34,04	1	0	0	1,81	109
137	1	64	32,27	1	0	0	1,67	96
138	1	36	28,72	1	0	0	1,93	78
139	1	52	32,4	1	0	0	1,53	74
140	1	58	32,16	1	0	0	1,67	91
141	1	60	31,62	1	0	0	1,61	95
142	1	53	29,21	1	0	0	2,40	122
143	1	58	33,69	1	0	0	1,89	105
144	1	54	33,4	1	0	0	2,21	114
145	1	40	46,25	1	0	0	1,25	73
146	1	37	34,13	1	0	0	1,87	87
147	1	52	31,28	1	0	0	1,70	84
148	1	55	30,44	1	0	0	2,71	146
149	1	53	30,82	1	0	0	2,74	131
150	1	64	27,24	1	0	0	2,36	126
151	1	62	29,98	1	0	0	1,79	88
152	1	59	32,27	1	0	0	2,06	100
153	1	49	29,85	1	0	0	2,09	97
154	1	59	28,73	1	0	0	1,82	88
155	1	58	27,32	1	0	0	1,75	85
156	1	56	28,47	1	0	0	2,80	139
157	1	56	30,45	1	0	0	2,16	114

Studynr	sex	age	BMI	metsyn	cig/day	nicotine	Wmax/kgcorr	relCRF
158	1	50	32,79	1	0	0	1,59	81
159	1	61	27,29	1	0	0	2,36	125
160	1	62	31,42	1	0	0	1,78	96
161	1	66	34,09	1	0	0	1,71	111
162	1	47	27,93	1	0	0	2,76	123
163	1	58	27,79	1	0	0	2,70	144
164	1	54	26,41	1	0	0	2,29	106
165	1	59	34,69	1	0	0	2,15	122
166	1	61	25,58	1	0	0	2,69	137
167	1	51	31,94	1	0	0	1,69	88
168	1	49	33,1	1	0	0	2,10	112
169	1	47	31,78	1	0	0	1,86	89
170	1	61	35,65	1	0	0	1,66	102
171	1	58	31,34	1	0	0	1,60	85
172	1	55	36,4	1	0	0	2,14	127
173	1	50	34,95	1	0	0	1,92	96
174	1	63	30,36	1	0	0	1,90	103
175	1	36	33,3	1	0	0	2,28	100
176	1	56	30,24	1	0	0	1,87	97
177	1	36	31,86	1	0	0	2,45	107
178	1	50	31,77	1	0	0	1,96	99
179	1	64	30,53	1	0	0	2,57	139
180	1	60	31,12	1	0	0	1,54	87
181	1	46	33,13	1	0	0	2,57	127
182	1	56	30,95	1	0	0	1,62	83

Studynr	rel VO2max	Col[mg/dL]	HDL[mg/dL]	Triglyc[mg/dL]	ADMA[μ mol/L]
1	39,54	200	54	68	0,8124
2	30,95	191	62	70	0,5599
3	30,60	237	82	99	0,6012
4	27,87	186	98	28	0,5012
5	24,80	193	53	85	0,5389
6		262	83	92	0,8018
7	31,20	239	122	49	0,5384
8	-	223	111	54	0,6415
9	22,33	222	57	116	0,4412
10	-	206	75	85	0,7164
11	30,48	210	64	134	0,6858
12	32,78	273	69	87	0,8918
13	35,89	273	72	87	0,4663
14	48,40	209	64	136	0,4384
15	37,11	205	75	54	0,4332
16	38,28	199	88	37	0,6626
17	45,25	177	75	110	0,5272
18	42,35	194	92	96	0,647
19	33,94	215	80	81	0,5658
20	41,55	267	97	193	0,6368
21	50,49	162	57	99	0,7438
22	46,81	150	61	60	0,7643
23	35,00	245	117	74	0,692
24		213	62	96	0,7579
25	47,73	198	98	99	0,686

Studynr	rel VO2max	Col[mg/dL]	HDL[mg/dL]	Triglyc[mg/dL]	ADMA[μ mol/L]
26	51,50	178	74	64	0,6486
27	49,66	147	60	121	0,8399
28	33,64	143	76	42	0,9509
29	53,60	216	74	84	0,6893
30	40,13	257	83	84	0,5484
31	45,00	171	70	63	0,5653
32	42,40	212	47	97	0,8628
33	46,64	256	73	120	0,6368
34	45,19	212	86	82	1,221
35		165	52	63	0,6006
36					0,6256
37	34,58	203	58	50	0,6198
38		178	82	56	0,5785
39	45,80	229	90	72	0,5882
40	44,32	224	56	204	0,552
41	36,62	251	75	54	0,579
42	45,65	215	80	81	0,8285
43	38,01	318	58	183	0,6768
44	65,22	219	85	83	0,7874
45	39,99	161	45	97	0,9172
46	47,75	174	63	101	0,5444
47	68,61	188	66	107	0,5162
48	61,17	179	78	50	0,8905
49	58,80	183	52	56	0,43
50	35,93	225	42	155	0,7236
51	46,16	180	63	54	1,141
52	48,45	229	65	90	0,6303
53	56,44	212	65	52	0,608
54	55,00	173	79	78	0,5701
55	48,69	275	57	129	0,6326
56	52,38	170	69	61	0,7909
57	36,75	297	35	291	0,697
58	58,89	140	57	36	0,822
59	62,17	153	53	82	1,063
60	49,04	164	50	10	1,081
61	33,75	217	58	191	0,628
62	63,24	158	44	128	0,9276
63	66,32	208	81	138	0,9744
64	38,65	231	36	268	0,6534
65	65,24	230	75	125	0,8031
66	55,12	177	84	93	0,7009
67	55,63	183	55	79	0,731
68	60,78	199	80	78	0,7229
69	50,28	134	71	63	0,6735
70	45,54	143	37	99	0,8165
71	48,86	193	58	118	0,5147
72	43,18	164	56	112	0,9951
73	44,40	214	73	78	0,7665
74	55,54	198	54	88	0,8352
75		149	37	82	0,7781
76	46,67	208	62	189	0,4637
77		220	49	201	0,5927
78	42,23	193	68	62	0,6464

Studynr	rel VO2max	Col[mg/dL]	HDL[mg/dL]	Triglyc[mg/dL]	ADMA[μ mol/L]
79	44,88	143	37	150	0,4931
80	48,79	152	47	173	0,7298
81		138	20	124	0,7848
82	23,70	191	66	67	0,7389
83	37,40	173	49	80	0,6773
84		176	32	225	0,7789
85	28,49	253	46	278	0,6055
86	24,03	185	91	74	0,796
87	42,67	137	63	78	0,4982
88	42,03	193	49	246	0,5605
89		165	46	118	0,6562
90		158	39	143	0,5427
91	19,46	157	52	101	0,8717
92	46,93	168	48	99	0,7374
93		224	49	191	0,6362
94		170	40	112	0,7882
95	46,00	221	43	175	0,9159
96	55,67	159	38	191	0,5185
97	48,89	183	50	143	0,7789
98		188	70	118	0,9343
99		146	49	135	0,6593
100		116	45	74	0,5849
101		224	45	182	0,7943
102	21,58	202	61	88	0,6644
103		140	40	121	0,4899
104		174	68	97	0,7529
105	49,89	244	51	109	0,8487
106	27,53	207	45	141	0,7024
107	54,91				0,7059
108	48,85	131	37	170	0,7908
109		148	56	39	0,5763
110	48,05	135	61	102	0,9619
111					0,6612
112		266	53	298	0,428
113		266	60	186	0,5702
114		296	44	329	0,5561
115		238	30	305	0,4371
116		236	36	375	0,6584
117		164	38	207	0,6365
118		243	59	144	0,7417
119		197	85	69	0,5492
120		214	48	191	0,741
121		211	65	62	0,6939
122		231	50	270	0,606
123		245	47	142	0,5852
124		219	54	150	0,7036
125		205	73	69	0,4681
126		202	53	123	0,5738
127		229	45	255	0,8043
128		202	32	176	0,5848
129		246	37	220	0,7131
130		177	40	103	0,5482
131		242	34	435	0,5005

Studynr	rel VO2max	Col[mg/dL]	HDL[mg/dL]	Triglyc[mg/dL]	ADMA[μ mol/L]
132					0,6774
133		197	44	100	0,6394
134		182	48	125	0,6653
135		207	34	295	0,6071
136		202	45	136	0,6555
137		263	50	191	0,4909
138		252	59	169	0,3983
139		266	58	156	0,3666
140		152	30	315	0,4258
141		159	34	247	0,3409
142		225	51	158	0,4853
143		216	54	161	0,5304
144		212	52	180	0,4693
145		190	39	175	0,6152
146		172	36	102	0,6002
147		200	38	247	0,5707
148		211	51	177	0,6215
149		258	67	148	0,627
150		172	60	116	0,5565
151		219	58	243	0,5378
152		248	44	182	0,6595
153		200	42	367	0,5341
154		205	41	145	0,5341
155		176	72	80	0,6551
156		207	65	113	0,5509
157		227	44	225	0,6263
158		181	41	143	0,4332
159		202	36	290	0,7628
160		176	40	107	0,7874
161		221	55	122	0,6152
162		192	28	348	0,5338
163		223	52	97	0,5198
164		124	41	79	0,7299
165		190	39	199	0,5558
166		209	38	149	0,518
167		182	31	238	0,5362
168		155	41	91	0,6751
169		253	32	290	0,5101
170		192	34	281	0,4856
171		155	42	169	0,4596
172		269	62	134	0,6171
173		210	38	118	0,6304
174		173	28	426	0,5174
175		245	41	167	0,378
176		142	35	153	0,6518
177		180	41	100	0,6062
178		183	40	122	0,6434
179		206	76	112	0,5748
180		181	47	135	0,4251
181		192	67	94	0,5401
182		184	61	107	0,526

Nr	relCR Fres	ADMA res	sex_noMet	sex_Met	age_ noMet	age_ Met	zig_ noMet	filter_ \$
1	-3,98	0,17	0	0	24	0	10	1
2	-27,99	-0,09	0	0	43	0	20	1
3	-46,93	-0,04	0	0	42	0	20	1
4	-61,35	-0,14	0	0	50	0	0	1
5	-42,93	-0,11	0	0	42	0	0	1
6	-19,99	0,16	0	0	43	0	0	1
7	-27,41	-0,11	0	0	51	0	5	1
8	13,59	0	0	0	51	0	0	1
9	-77,14	-0,2	0	0	46	0	0	1
10	14,33	0,07	0	0	37	0	0	1
11	11,65	0,04	0	0	50	0	0	1
12	-21,04	0,25	0	0	44	0	20	1
13	-0,2	-0,18	0	0	28	0	0	1
14	40,7	-0,21	0	0	30	0	0	1
15	-16,56	-0,21	0	0	35	0	0	1
16	-5,67	0,02	0	0	37	0	0	1
17	37,91	-0,12	0	0	26	0	0	1
18	19,75	0	0	0	29	0	10	1
19	-43,41	-0,08	0	0	51	0	8	1
20	16,49	-0,01	0	0	34	0	2	1
21	50,02	0,1	0	0	24	0	0	1
22	40,12	0,12	0	0	22	0	0	1
23	-9,46	0,05	0	0	33	0	0	1
24	3,17	0,11	0	0	21	0	0	1
25	39,91	0,04	0	0	26	0	0	1
26	40,8	0	0	0	28	0	0	1
27	44,02	0,19	0	0	24	0	0	1
28	-37,3	0,31	0	0	30	0	0	1
29	40,02	0,04	0	0	24	0	0	1
30	25,54	-0,1	0	0	33	0	0	1
31	6,75	-0,08	0	0	29	0	0	1
32	8,96	0,14	1	0	44	0	0	1
33	70,7	-0,08	1	0	49	0	0	1
34	6,86	0,5	1	0	65	0	0	1
35	26,8	-0,12	1	0	28	0	0	1
36	30,7	-0,1	1	0	30	0	10	1
37	-32,25	-0,1	1	0	29	0	0	1
38	-35,56	-0,14	1	0	54	0	0	1
39	0,54	-0,13	1	0	52	0	0	1

Nr	relCR Fres	ADMA res	sex_noMet	sex_Met	age_ noMet	age_ Met	zig_ noMet	filter_ \$
40	-19,3	-0,17	1	0	30	0	15	1
41	-31,77	-0,14	1	0	39	0	20	1
42	6,59	0,11	1	0	51	0	0	1
43	-22,51	-0,04	1	0	53	0	20	1
44	70,23	0,07	1	0	39	0	0	1
45	-43,88	0,2	1	0	41	0	0	1
46	-8,77	-0,18	1	0	20	0	12	1
47	67,12	-0,2	1	0	22	0	0	1
48	24,02	0,17	1	0	24	0	0	1
49	30,91	-0,29	1	0	26	0	0	1
50	-30,88	0	1	0	41	0	0	1
51	-0,56	0,42	1	0	35	0	0	1
52	16,17	-0,09	1	0	40	0	0	1
53	46,91	-0,11	1	0	45	0	0	1
54	8,07	-0,15	1	0	23	0	0	1
55	38,91	-0,09	1	0	45	0	0	1
56	35,75	0,07	1	0	48	0	0	1
57	-27,51	-0,02	1	0	53	0	0	1
58	18,91	0,1	1	0	26	0	0	1
59	49,02	0,34	1	0	24	0	0	1
60	43,17	0,36	1	0	40	0	0	1
61	-27,25	-0,09	1	0	29	0	0	1
62	42,96	0,21	1	0	25	0	0	1
63	49,12	0,25	1	0	22	0	0	1
64	5,65	-0,07	1	0	50	0	0	1
65	50,8	0,08	1	0	47	0	0	1
66	38,44	-0,02	1	0	35	0	0	1
67	17,49	0,01	1	0	34	0	0	1
68	63,01	0	1	0	43	0	0	1
69	14,28	-0,05	1	0	38	0	0	1
70	7,75	0,1	1	0	29	0	0	1
71	-27,98	-0,21	1	0	24	0	0	1
72	-29,88	0,27	1	0	22	0	0	1
73	4,07	0,05	1	0	23	0	0	1
74	12,28	0,11	1	0	19	0	0	1
75	-15,83	0,06	1	0	21	0	15	1
76	-7,2	-0,26	1	0	28	0	0	1
77	-9,2	-0,13	1	0	28	0	0	1
78	-40,93	-0,07	1	0	23	0	0	1

Nr	relCR Fres	ADMA res	sex_noMet	sex_Met	age_ noMet	age_ Met	zig_ noMet	filter_ \$
79	-20,83	-0,23	1	0	21	0	1	1
80	-7,83	0,01	1	0	21	0	1	1
81	-33,98	0,06	1	0	24	0	0	1
82	-36,72	0,02	1	0	19	0	15	1
83	-27,93	-0,04	1	0	23	0	0	1
84	-12,77	0,06	1	0	20	0	0	1
85	-58,93	-0,12	1	0	23	0	10	1
86	-35,83	0,08	1	0	21	0	3	1
87	-40,88	-0,22	1	0	22	0	15	1
88	-26,98	-0,16	1	0	24	0	10	1
89	-3,88	-0,06	1	0	22	0	0	1
90	-30,98	-0,18	1	0	24	0	0	1
91	-21,83	0,15	1	0	21	0	10	1
92	-12,72	0,02	1	0	19	0	0	1
93	-11,93	-0,08	1	0	23	0	5	1
94	-10,93	0,07	1	0	23	0	0	1
95	-17,93	0,19	1	0	23	0	0	1
96	7,17	-0,2	1	0	21	0	0	1
97	-18,88	0,06	1	0	22	0	0	1
98	4,12	0,21	1	0	22	0	0	1
99	18,17	-0,06	1	0	21	0	0	1
100	-9,98	-0,14	1	0	24	0	0	1
101	15,07	0,07	1	0	23	0	5	1
102	-15,04	-0,06	1	0	25	0	0	1
103	-40,98	-0,23	1	0	24	0	0	1
104	-16,88	0,03	1	0	22	0	0	1
105	-27,98	0,13	1	0	24	0	0	1
106	-48,98	-0,02	1	0	24	0	0	1
107	10,12	-0,02	1	0	22	0	0	1
108	5,07	0,07	1	0	23	0	0	1
109	-7,09	-0,14	1	0	26	0	0	1
110	-14,14	0,24	1	0	27	0	20	1
111	54,8	-0,06	1	0	28	0	0	1
112	-34,67	-0,15	0	1	0	63	0	0
113	-9,01	0	0	1	0	54	0	0
114	18,58	-0,02	0	1	0	49	0	0
115	-1,53	-0,14	0	1	0	55	0	0
116	6,17	0,08	0	1	0	44	0	0
117	-31,08	0,06	0	1	0	58	0	0

Nr	relCR Fres	ADMA res	sex_noMet	sex_Met	age_ noMet	age_ Met	zig_ noMet	filter_ \$
118	3,69	0,17	0	1	0	43	0	0
119	10,81	-0,03	0	1	0	64	0	0
120	34,29	0,17	0	1	0	65	0	0
121	-3,56	0,12	0	1	0	57	0	0
122	9,47	0,03	0	1	0	55	0	0
123	5,47	0,01	0	1	0	55	0	0
124	7,99	0,13	0	1	0	54	0	0
125	-11,12	-0,11	0	1	0	60	0	0
126	-19,6	0	0	1	0	59	0	0
127	-17,6	0,23	0	1	0	59	0	0
128	-16,56	0,01	0	1	0	57	0	0
129	-12,64	0,14	0	1	0	61	0	0
130	-0,16	-0,03	0	1	0	62	0	0
131	3,47	-0,07	0	1	0	55	0	0
132	8,88	0,1	0	1	0	60	0	0
133	16,44	0,07	0	1	0	57	0	0
134	-3,56	0,09	0	1	0	57	0	0
135	3,47	0,03	0	1	0	55	0	0
136	1,36	0,08	0	1	0	61	0	0
137	-13,19	-0,08	0	1	0	64	0	0
138	-16,68	-0,18	0	1	0	36	0	0
139	-28,97	-0,21	0	1	0	52	0	0
140	-15,08	-0,15	0	1	0	58	0	0
141	-12,12	-0,23	0	1	0	60	0	0
142	18,51	-0,09	0	1	0	53	0	0
143	-1,08	-0,04	0	1	0	58	0	0
144	9,99	-0,1	0	1	0	54	0	0
145	-23,75	0,04	0	1	0	40	0	0
146	-8,2	0,03	0	1	0	37	0	0
147	-18,97	0	0	1	0	52	0	0
148	41,47	0,05	0	1	0	55	0	0
149	27,51	0,05	0	1	0	53	0	0
150	16,81	-0,02	0	1	0	64	0	0
151	-20,16	-0,04	0	1	0	62	0	0
152	-6,6	0,09	0	1	0	59	0	0
153	-4,42	-0,04	0	1	0	49	0	0
154	-18,6	-0,04	0	1	0	59	0	0
155	-21,08	0,08	0	1	0	58	0	0
156	33,95	-0,02	0	1	0	56	0	0

Nr	relCR Fres	ADMA res	sex_noMet	sex_Met	age_ noMet	age_ Met	zig_ noMet	filter_ \$
157	8,95	0,05	0	1	0	56	0	0
158	-20,94	-0,14	0	1	0	50	0	0
159	17,36	0,19	0	1	0	61	0	0
160	-12,16	0,21	0	1	0	62	0	0
161	0,77	0,04	0	1	0	66	0	0
162	22,62	-0,04	0	1	0	47	0	0
163	37,92	-0,05	0	1	0	58	0	0
164	1,99	0,16	0	1	0	54	0	0
165	15,4	-0,02	0	1	0	59	0	0
166	29,36	-0,06	0	1	0	61	0	0
167	-14,45	-0,04	0	1	0	51	0	0
168	10,58	0,1	0	1	0	49	0	0
169	-11,38	-0,06	0	1	0	47	0	0
170	-5,64	-0,09	0	1	0	61	0	0
171	-21,08	-0,11	0	1	0	58	0	0
172	22,47	0,04	0	1	0	55	0	0
173	-5,94	0,06	0	1	0	50	0	0
174	-5,67	-0,06	0	1	0	63	0	0
175	5,32	-0,2	0	1	0	36	0	0
176	-8,05	0,08	0	1	0	56	0	0
177	12,32	0,03	0	1	0	36	0	0
178	-2,94	0,07	0	1	0	50	0	0
179	29,81	0	0	1	0	64	0	0
180	-20,12	-0,15	0	1	0	60	0	0
181	27,14	-0,03	0	1	0	46	0	0
182	-22,05	-0,05	0	1	0	56	0	0

COMPUTE Cholesterinquotient=Colesterol / HDLColesterol.

COMPUTE Körperoberfläche=0.007184*bodymass ** 0.425 * height ** 0.725.

COMPUTE sex_noMet=sex*(1-met.syndrome).

VARIABLE LABELS sex_noMet 'Geschlecht (kein met. Syndrom)'.

COMPUTE sex_Met=sex*met.syndrome.

VARIABLE LABELS sex_Met 'Geschlecht (met. Syndrom)'.

COMPUTE age_noMet=age*(1-met.syndrome).

COMPUTE age_Met=age*met.syndrome.

```
VARIABLE LABELS age_Met 'Geschlecht (met. Syndrom)'.  
COMPUTE zig_noMet=cigarettesday*(1-met.syndrome).  
VARIABLE LABELS zig_noMet 'Zigaretten (kein met. Syndrom)'.  
COMPUTE zig_Met=cigarettesday*met.syndrome.  
VARIABLE LABELS zig_Met 'Zigaretten (met. Syndrom)'.  
SAVE OUTFILE='C:\Dokumente und  
Einstellungen\tanja\Desktop\Doktoratsstudium\tanja  
'+'Diss\Statistik\SPSS\SPSSAuswertungen\Studiensample.sav'  
/COMPRESSED.
```

**Probandeninformation und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der Studie**

**Beeinflusst der Ausdauer-Trainingszustand die Blutspiegel von
ADMA?**

Sehr geehrte Probandin! Sehr geehrter Proband!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme an einer Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch irgendein Nachteil entsteht.

Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben, wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie im Klaren sind. Zu dieser Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der Studie?

Vor kurzem ist im Blut ein Eiweißstoff (ADMA = Assymetrisches Di Methyl Agenin) entdeckt worden, der wahrscheinlich ein Herzinfarkt Parameter ist. Nun ist ein Grundlagenausdauer-training erwiesenermaßen ein wichtiger Schutz sowohl gegen Gefäßverkalkungen als auch gegen die Entstehung von Krebs. Deshalb möchten wir untersuchen, ob der Trainingszustand, also die Wattleistung, die Sie beim Belastungs-EKG erbringen können, auch Auswirkungen auf Ihren ADMA Blutspiegel hat und anerkannte Gefäßverkalkungs-Risikofaktoren (z.B. Cholesterinwert, Blutzucker, Rauchen) vergleichen, um festzustellen, ob hier ein Zusammenhang besteht.

2. Wie läuft die Studie ab?

Im Rahmen unserer Studie möchten wir Ihnen bei der ohnehin vorgesehenen Blutabnahme zusätzlich etwa 20 ml Blut abnehmen (dies erfolgt *ohne* zusätzlichen Stich indem einfach zwei kleine „Röhrchen“ mehr abgenommen werden). Weiters möchten wir Sie bitten, einen eigens erstellten kurzen Fragebogen auszufüllen. Zusätzlich benötigen wir auch Einblicke in Ihre medizinischen Daten und Befunde, d.h. Blutfettwerte, Blutzuckerwert, Ihr Körpergewicht, Ihre Größe und das Ergebnis des Belastungs-EKGs.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Studie?

Wir möchten die Erkenntnisse über dieses relativ neu entdeckten Eiweißstoffe, die bisher hauptsächlich bei Tierversuchen gewonnen wurden, auf den Menschen übertragen und so u.U. einen neuen Parameter zur Abschätzung des Risikos von Gefäßverkalkungen bzw. des Krebsrisikos etablieren.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Der Aufwand für Sie besteht ausschließlich im Ausfüllen des oben erwähnten Fragebogens (Zeitaufwand ca. 20 Minuten). Das für unsere Laboranalysen benötigte Blut wird, wie erwähnt, im Rahmen der ohnehin vorgesehen Blutabnahme gewonnen. Somit brauchen Sie für unsere Studie auch nicht zusätzlich gestochen werden, weshalb für Sie durch die Teilnahme an dieser Studie kein zusätzliches Risiko entsteht.

5. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten verwendet?

Nur die Prüfer und deren Mitarbeiter haben Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der strengen gesetzlichen Schweigepflicht. Vor der Auswertung der Daten wird Ihr Namen durch eine Zahl ersetzt, weshalb er in weiterer Folge nicht mehr aufscheint. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken, und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

6. Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Weil Ihre Krankengeschichte im Rahmen dieser Studie besonders genau analysiert wird, können wir Ihnen auf Wunsch das Ergebnis dieser Analyse als Gegenleistung für Ihre Hilfe anbieten.

8. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Ihr Prüfartz und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Kontaktpersonen:

OA Dr. Valentin LEIBTSEDER
 Institut für Physiologie, Medizin, Univ. Wien
 Schwarzschanerstrasse 17, A-1090 Wien
 Ständig erreichbar unter der Tel.Nr.: 01 4277-62113

OA Dr. Valentin LEIBETSEDER
 Facharzt für Medizinische Leistungsphysiologie, Praktischer Arzt, Sportarzt, Notarzt, AGAKAR-approb.
 Valentin@leibetseder.org; Tel.: 0699/10420416

Sehr geehrter Herr!

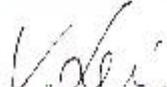
Zum vereinbarten Leistungstest werden Sie gebeten, am
 in die „Ergometrie“zu kommen.

Dabei ist die Durchführung einer **ausbelastenden (Spiro-)Ergometrie** geplant. Eine Ergometrie ist eine sehr aufwändige Untersuchung, deren Wert stark von Ihrer Vorbereitung und Mitarbeit abhängig ist. Beachten Sie daher bitte folgende Empfehlungen:

1. Sie sollen sich zum Zeitpunkt der Untersuchung keine akute Erkrankung haben und sich gut fühlen. Falls Sie z.B. eine Verkühlung haben, rufen Sie bitte an, damit wir den Termin kurzfristig auf einen Zeitpunkt verschieben können.
2. Sie sollen ausgeruht sein. Bitte vermeiden Sie in den drei Tagen vor dem Test jede stärkere körperliche Anstrengung und kommen Sie gut ausgeschlafen zu uns. Spazierengehen ist kein Problem. Auf keinen Fall sollten Sie einen Muskellater haben. Bitte verzichten Sie auch zumindest am Vortag der Untersuchung und am Untersuchungstag auf jeden Alkoholgenuß.
3. Essen Sie bitte in den drei Tagen vor der Untersuchung ausreichend Kohlenhydrats (Nudeln, Kartoffeln, Reis etc.) und trinken Sie reichlich. In diesem Zusammenhang sind (Mineral-) Wasser, verdünnte Obstsafts, Früchtetee etc., nicht aber Kaffee, Tee, Alkohol, unverdünnte Obstsafts und energy drinks zu empfehlen.
4. Bitte bleiben Sie am Untersuchungstag nüchtern, da auch eine Blutabnahme vorgesehen ist. Nehmen Sie aber für die Pauso zwischen Blutabnahme und Ergometrie ein wenig zum Essen mit, um sich beim Belastungstest wirklich verausgaben zu können.
5. Bitte nehmen Sie alle **Medikamente**, die Sie von Ihrem Arzt verschrieben bekommen haben, ganz normal ein (auch am Untersuchungstag!).
6. Bitte bringen Sie fache-griffige, geschlossene Schuhe (Sportschuhe) und eine kurze (Sport-)Hose mit. Da Sie bei der Untersuchung wahrscheinlich stark schwitzen werden, denken Sie bitte auch an Uterstüch, die Sie zum Duschen brauchen und evt. eine zweite Unterhose.
7. Bitte bringen Sie alle **Vorbefunde**, die Sie haben, mit. In diesem Zusammenhang sind vor allem internistische Befunde (z.B. ein früheres Belastungs-EKG, Befunde über Herzmuskelkrankungen, Herzkatheter-Befunde, Herz-Ultraschall-Befunde etc.) besonders wichtig.
8. Falls Sie ein Trainingstagebuch führen, bringen Sie dieses bitte mit.

Sollten Sie weitere Fragen haben, rufen Sie bitte an, ich werde Ihnen gerne jede Auskunft geben.

Mit freundlichen Grüßen


 Dr. Valentin Leibetseder



Vorsorgeuntersuchung der Österreichischen Sozialversicherung Anamnesebogen

VERBLEIBT BEIM ARZT!

Vorname	Sozialversicherungsnummer - TT - MM - JJ
<input type="text"/>	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
Nachname	Ausfülldatum: Tag - Monat - Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
	<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich
	ja nein Ich weiß es nicht
Ich habe Probleme beim Sehen (trotz Tragens einer Brille oder von Kontaktlinsen):	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich brauche starke Brillen oder Kontaktlinsen, um in der Ferne sehen zu können:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich habe einen Blutsverwandten ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind) mit grünem Star:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
ab 65 Jahre: Mein Sehvermögen wird regelmäßig überprüft:	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Mir wurde gesagt, dass ich Diabetes (Zucker) habe (kein Schwangerschaftsdiabetes):	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich bin deswegen in Behandlung:	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich habe einen Blutsverwandten mit Diabetes:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Frauen: Während der Schwangerschaft hat man mir gesagt, dass ich Diabetes habe:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich habe einen Elternteil, einen Bruder oder eine Schwester (unter 60 Jahre) der/die ein Herzleiden haben oder der/die daran starben:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich habe bzw. hatte einen Blutsverwandten mit hohen Cholesterinwerten:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich habe bereits einen Herzinfarkt erlitten bzw. wurde mir gesagt, dass ich an einer Durchblutungsstörung der Herzkranzgefäße leide:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Ich rauche:	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Zigaretten pro Tag: <input type="text"/>	
Ich habe Bluthochdruck (d.h. einen Blutdruck über 140/90) und/oder nehme derzeit Medikamente gegen Bluthochdruck ein:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
ab 55 Jahre: Ich habe Probleme beim Hören:	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
In den letzten 2 Wochen nahm ich:	
Schmerzmittel (Aspirin oder Ähnliches)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Beruhigungsmittel (Valium oder Ähnliches)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Schlafmittel	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Wie oft trinken Sie Alkohol?	
<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> zwei- bis viermal im Monat
<input type="radio"/> einmal im Monat oder seltener	<input type="radio"/> viermal pro Woche oder öfter
<input type="radio"/> zwei- bis dreimal pro Woche	



Vorsorgeuntersuchung der Österreichischen Sozialversicherung Anamnesebogen

	ja	nein	
Blutet Ihr Zahnfleisch beim Zähneputzen oder beim Essen harter Nahrung, oder fühlt sich Ihr Zahnfleisch geschwollen oder empfindlich an?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hat sich Ihr Zahnfleisch zurückgezogen? Glauben Sie, dass Ihre Zähne scheinbar länger geworden sind, oder sind die Zwischenräume zwischen Ihren Zähnen größer geworden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Falls Sie eine Teilprothese tragen, hat sich die Passform verändert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Haben Sie Probleme mit Mundgeruch?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Während der letzten 2 Monate hatte ich folgende akute Erkrankungen:	Ich habe/hatte folgende chronische Krankheiten:		
<input type="radio"/> Erkältung <input type="radio"/> Grippe <input type="radio"/> akute Bronchitis <input type="radio"/> Lungenentzündung <input type="radio"/> Infektion der Nieren oder des Harntraktes <input type="radio"/> Durchfall <input type="radio"/> Erbrechen <input type="radio"/> Magengeschwür <input type="radio"/> oder andere [zählen Sie bitte auf]: _____ _____ _____	<input type="radio"/> Schlaganfall/Gehirnblutung <input type="radio"/> Krebs <input type="radio"/> Depression <input type="radio"/> Migräne oder regelmäßige Kopfschmerzen <input type="radio"/> chronische Atemwegserkrankung <input type="radio"/> Asthma <input type="radio"/> Atemnot <input type="radio"/> Emphysem <input type="radio"/> chronischer Husten <input type="radio"/> chronisches Ekzem <input type="radio"/> Schwindelanfälle mit Stürzen <input type="radio"/> Darmerkrankungen <input type="radio"/> Inkontinenz (Blasenschwäche) <input type="radio"/> chronische Rückenschmerzen <input type="radio"/> Abnutzung der Gelenke <input type="radio"/> chronische Entzündung der Gelenke (Arthritis) <input type="radio"/> andere chronische Krankheiten [zählen Sie bitte auf]: _____ _____		
Operationen: [zählen Sie bitte auf]: _____			
	ja	nein	ich weiß es nicht
Ich habe eine Blutsverwandte, die Brustkrebs hat/hatte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe/hatte eine/n Verwandte/n ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind), der/die Hautkrebs (Melanom) hat/hatte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe/hatte eine/n Verwandte/n ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind), der/die irgendeine Form von Krebs (Lunge, Dickdarm, Blut, Prostata oder Gebärmutter) hat/hatte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn ja, welcher Verwandte ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind):	Wenn ja, welche Krebsart:		
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
in der Ordination zu messen:			
Körpergröße: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> cm	Körpergewicht: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> kg	BMI: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> ,	<input style="width: 20px;" type="text"/>
Sozialversicherungsnummer - TT - MM - JJ			
<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>		



Vorsorgeuntersuchung der Österreichischen Sozialversicherung Alkoholfragebogen

VERBLEIBT BEIM ARZT!

**Auf den folgenden Seiten finden Sie einige Fragen zu Ihrem Alkoholkonsum während der letzten 12 Monate.
Beantworten Sie bitte alle Fragen!**

Wie oft trinken Sie Alkohol?

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele Gläser trinken Sie dann üblicherweise an einem Tag?
(Ein Glas Alkohol entspricht 1 Seidl oder 1 kleinen Dose Bier, 1/8 Wein/Sekt, oder 1 einfachen Schnaps)

- trinke nie Alkohol 5-6
 1-2 7-9
 3-4 10 oder mehr

Wie oft trinken Sie sechs oder mehr Gläser Alkohol bei einer Gelegenheit (z.B. beim Abendessen, auf einer Party)?
(Ein Glas entspricht 1 Seidl oder 1 kleinen Dose Bier, 1/8 Wein/Sekt, oder 1 einfachen Schnaps)

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Wie oft konnten Sie während der letzten 12 Monate nicht mehr aufhören zu trinken, nachdem Sie einmal angefangen hatten?

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Wie oft konnten Sie während der letzten 12 Monate Ihren Verpflichtungen nicht mehr nachkommen, weil Sie zuviel getrunken hatten?

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Wie oft haben Sie während der letzten 12 Monate morgens zuerst einmal ein Glas Alkohol gebraucht, um in Schwung zu kommen?

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Wie oft hatten Sie während der letzten 12 Monate Schuldgefühle oder ein schlechtes Gewissen, weil sie zuviel getrunken hatten?

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Wie oft waren Sie während der letzten 12 Monate nicht in der Lage, sich an Dinge zu erinnern, weil sie zuviel getrunken hatten?

- nie
 einmal im Monat oder seltener
 zwei- bis viermal im Monat
 zwei- bis dreimal pro Woche
 viermal pro Woche oder öfter

Haben Sie sich schon einmal verletzt, weil sie zuviel getrunken hatten? Oder ist jemand anderes schon einmal verletzt worden, weil Sie zuviel getrunken hatten?

- nein
 ja, aber nicht während der letzten 12 Monate
 ja, während der letzten 12 Monate

Hat sich ein Verwandter, Freund oder Arzt schon einmal Sorgen gemacht, weil Sie zuviel trinken, oder Ihnen geraten, weniger zu trinken?

- nein
 ja, aber nicht während der letzten 12 Monate
 ja, während der letzten 12 Monate

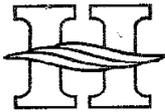
Vom Arzt übernommen

Unterschrift Arzt

Ausfülldatum

			-				-				
--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	--

--



Ort der Behandlung

PatientID Patient

--	--	--

geboren am

--	--	--

Krankenkasse Versicherungsnummer

--	--

Zusätzliche Informationen

--

Belastungs-EKG

Behandelnder Arzt Eingriffsdatum

--	--	--

Andere, entscheidungsberechtigte Person

--	--	--

Verwandschaftsgrad zum Patienten

--

Liebe Patientin, lieber Patient,

ein Belastungs-EKG (Elektrokardiogramm) ermöglicht es der Ärztin/dem Arzt (im Folgenden nur Arzt), die Ursache Ihrer Beschwerden genauer abzuklären. Vor der Untersuchung werden Sie über den Ablauf, die möglichen Risiken und Folgen, sowie die Alternativen der geplanten Maßnahme informiert, damit Sie sich entscheiden und in die Untersuchung einwilligen können. Dieses Aufklärungsblatt soll helfen, das Gespräch mit dem Arzt vorzubereiten und die wichtigsten Punkte zu dokumentieren.

Warum ist ein Belastungs-EKG nötig?

Wenn Beschwerden wie Atemnot, Leistungsminderung oder Brustschmerzen nur bei körperlicher Anstrengung auftreten, ergeben Untersuchungen im beschwerdefreien Ruhezustand nur unzureichenden Aufschluss.

Ein Belastungs-EKG dient dazu, unter ärztlicher Aufsicht die Leistungsgrenze zu ermitteln, bei der die Krankheitssymptome auftreten. Gleichzeitig ermöglichen Messwerte zur Herz- und Kreislauffunktion Rückschlüsse auf den Grund der Beschwerden.

Alternativen (z.B. CT, MRT, Herzkatheter, Myokardszintigraphie) sind mit großem apparativem Aufwand, höherem Risiko oder Strahlenbelastung verbunden und werden in der Regel erst nach einem Belastungs-EKG eingesetzt.

Wie läuft die Untersuchung ab?

Zunächst erfolgt die Ableitung eines Ruhe-EKG. Dann werden spezielle Elektroden auf Ihrer Haut befestigt, die über den gesamten Belastungszeitraum hinweg die Herzfunktion messen. So ist es möglich, alle Veränderungen während der Anstrengung zu erfassen. Häufig wird zusätzlich an einem Ihrer Oberarme eine Manschette befestigt, um den Blutdruck zu beobachten.

Die körperliche Belastung erfolgt in der Regel an einem Fahrradergometer in sitzender, halbliegender oder liegender Position. Bewährt haben sich auch eine Kletterstufe oder ein Laufband.

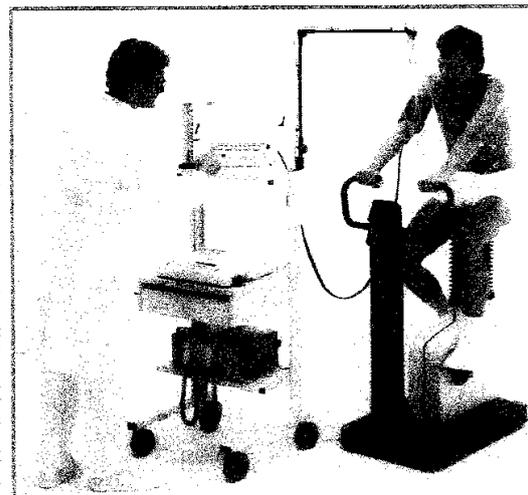
Unsere Mitarbeiter informieren Sie genau darüber, wie Sie sich während der Belastungsuntersuchung verhalten sollen. Teilen Sie uns bitte sofort mit, falls ein Engegefühl oder Schmerzen in der Brust, Atemnot, Schmerzen in den Beinen oder sonstige Beschwerden auftreten.

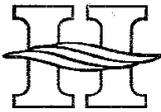
Während der Untersuchung sollten Sie leichte Sportbekleidung tragen.

Nach Abschluss der Belastungsphase wird das EKG noch einige Minuten lang aufgezeichnet, um auch Beschwerden, die Sie unmittelbar nach der Belastung verspüren, in die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse einfließen zu lassen. Das können Atemnot, Erschöpfungsgefühle, Muskelermüdung, Herzstolpern oder auch ein Druck- oder Engegefühl hinter dem Brustbein oder in der Brust sein.

Können Komplikationen auftreten?

Ein Belastungs-EKG stellt eine Routineuntersuchung dar. Durch die Anfertigung des EKG selbst können keine Gefahren entstehen. Mögliche Komplikationen sind selten und haben ihre Ursache ausschließlich in der körperlichen Anstrengung. Sie könnten also auch bei einer entsprechenden Belastung im





Alltag auftreten, wo eine ständige Überwachung und eine sofortige Behandlungsmöglichkeit wie im EKG-Labor nicht besteht. Bei fortgeschrittener Herzerkrankung ist das Risiko für Komplikationen naturgemäß erhöht.

Todesfälle sind - auch bei schweren Herzerkrankungen - dennoch extreme Ausnahmen. **Möglich sind:**

- **leichter Muskelkater** am Tag nach der Untersuchung;
- **Herzrhythmusstörungen** (Herzstillstand, Kammerflimmern), mit denen nur bei fortgeschrittener Herzerkrankung zu rechnen ist, und die sofortige Wiederbelebensmaßnahmen erfordern;
- **sehr selten plötzliche Lungenstauung** infolge einer Herzschwäche durch die starke Belastung. Mittels Sauerstoff und Medikamenten kann meist sofort gut geholfen werden;
- **sehr selten Kollaps mit entsprechender Verletzungsgefahr**, falls es zu einem Sturz kommt (z.B. Prellung, Verrenkung);
- **sehr selten Herzinfarkt**, der die übliche Infarktbehandlung auf einer Intensivstation erfordert.

Was der Arzt wissen sollte...

...um die Untersuchung korrekt durchzuführen und die Ergebnisse richtig deuten zu können.

Beantworten Sie daher bitte folgende Fragen:

1. Lagten oder liegen **folgende Herzerkrankungen** vor:

	nein	ja	
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wann: _____
Herzinnenhautentzündung (Endokarditis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wann: _____
Herzrhythmusstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wann: _____
Herzklappenfehler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wann: _____
Herzschwäche (Herzinsuffizienz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wann: _____
Wiederbelebung nach Herzstillstand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wann: _____

2. Leiden Sie an folgenden **Krankheiten**:

Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja
Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja
sonstige Krankheiten	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja

3. Nehmen Sie regelmäßig **Medikamente** ein?

nein ja

Wenn ja, bitte in die folgende Tabelle eintragen:

Präparat/Menge	jeden Tag	auch heute morgen?

4. Leiden Sie an:

einem fieberhaften Infekt	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja
einer frischen Beinvenenthrombose	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja
einem frischen Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>	ja

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch

(z.B. individuelle Risiken und mögliche Komplikationen; spezielle Fragen des Patienten; mögliche Nachteile im Falle einer Ablehnung/Verschiebung der Untersuchung; Gründe des Patienten für die Ablehnung; Betreuungsfall)

Ort/Datum/Gesprächsdauer _____

Unterschrift der Ärztin/des Arztes _____

Nur im Falle einer Ablehnung der Untersuchung:

Die vorgeschlagene Untersuchung wurde nach dem ausführlichen Aufklärungsgespräch abgelehnt. Über die sich daraus ergebenden möglichen Nachteile (z.B. Nichterkennen einer schwerwiegenden Herzerkrankung) wurde informiert.

Ort/Datum/Uhrzeit _____

Unterschrift der Ärztin/des Arztes _____

Unterschrift der Patientin/des Patienten/ ggf. des Zeugen _____

Einwilligungserklärung

Über die geplante Untersuchung sowie evtl. erforderliche Behandlungsmaßnahmen im Falle einer Komplikation hat mich Frau / Herr Dr. _____

in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Untersuchung, über persönliche Risiken und mögliche Komplikationen, die in diesem Bogen nicht erwähnt sind sowie deren Behandlung stellen.

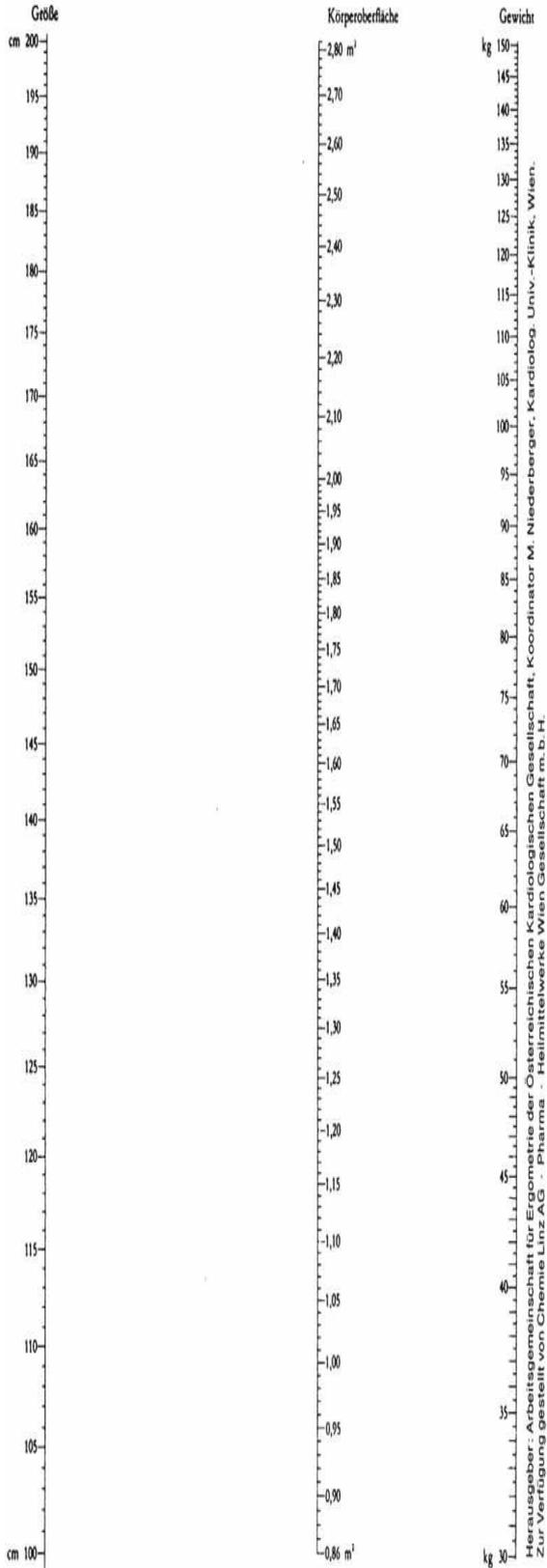
Ich habe dieses Aufklärungsblatt (2 Seiten) gelesen und verstanden. Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die geplante Untersuchung ein.

Ort/Datum/Uhrzeit _____

Unterschrift der Patientin/des Patienten _____

Sollwerte der Fahrradergometrie

Nomogramm für die Berechnung der Körperoberfläche (nach Du Bois)



Durchschnittliche Erwartungswerte der maximalen Wattleistung

Körperoberfläche (m²)	Alter								
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64 Jahre
Frauen									
1,73	138	135	132	129	126	123	120	117	114
1,2 - 1,29	99	97	95	93	91	89	86	84	82
1,3 - 1,39	107	105	103	100	98	96	93	91	89
1,4 - 1,49	115	113	110	108	105	103	100	98	95
1,5 - 1,59	123	121	118	115	113	110	107	104	102
1,6 - 1,69	131	128	126	123	120	117	114	111	108
1,7 - 1,79	139	136	133	130	127	124	121	118	115
1,8 - 1,89	147	144	141	138	134	131	128	125	122
1,9 - 1,99	155	152	148	145	142	138	135	132	128
2,0 - 2,09	163	160	156	152	149	145	142	138	135
Männer									
1,73	204	196	188	180	172	164	156	148	140
1,6 - 1,69	194	186	179	171	164	156	148	141	133
1,7 - 1,79	206	198	190	182	173	165	157	149	141
1,8 - 1,89	218	209	200	192	183	175	166	158	149
1,9 - 1,99	229	220	211	202	193	184	175	166	157
2,0 - 2,09	241	232	222	213	203	194	184	175	165
2,1 - 2,19	253	243	233	223	213	203	193	184	174
2,2 - 2,29	265	254	244	234	223	213	202	192	182
2,3 - 2,39	277	266	255	244	233	222	211	201	190
2,4 - 2,49	288	277	266	254	243	232	220	209	198

Für über 64 Jahre alte Personen wird vorgeschlagen, die Erwartungswerte zu extrapolieren, bis eigene Normalwerte verfügbar sind.

Zur Berechnung der Leistungsfähigkeit in „Prozent der Norm“ wird die Leistung, die bei der symptomlimitierten Ergometrie erbracht wurde, auf den Erwartungswert bezogen:

Leistungsfähigkeit („% der Norm“) = erbrachte Leistung x 100 / Erwartungswert der maximalen Wattleistung.

Für diesen Zweck wird bei der Standardergometrie am Fahrradergometer ein interpolierter Wert der erbrachten Leistung aus der Testdauer errechnet:

erbrachte Leistung = Sekunden Testdauer / 4,8.

Durchschnittliche Erwartungswerte der maximalen Herzfrequenz

Alter (Jahre)	220 — Alter in Jahren								
	25	30	35	40	45	50	55	60	65
Herzfrequenz	195	190	185	180	175	170	165	160	155

Erklärung

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe und diese als solche gekennzeichnet habe. Diese Arbeit wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht (z.B. für andere Lehrveranstaltungen) noch von anderen Personen (z.B. Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt. Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.“