

Habilitationsschrift

Aus dem Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Homoarginin – Marker und Mediator von Herzkreislauf-Erkrankungen



vorgelegt von

Dr. rer. nat. Dorothee Atzler

2024

Inhaltsverzeichnis

Einleitende Zusammenfassung	3
1. Herzkreislauf-Erkrankungen.....	3
2. Homoarginin.....	3
2.1. Klinische Bedeutung von Homoarginin	4
2.1.1. Homoarginin Normwerte	5
2.1.2. Homoarginin und Herzkreislauf-Erkrankungen	6
2.1.3. Homoarginin und akutes Koronarsyndrom und Vorhofflimmern	7
2.1.4. Homoarginin und Herzinsuffizienz.....	7
2.1.5. Homoarginin und Pulmonale Hypertonie	8
2.1.6. Homoarginin und Schlaganfall	9
2.2. Homoarginin Metabolismus.....	10
2.3. Homoarginin als Mediator für Herzkreislauf-Erkrankungen.....	12
2.3.1. Homoarginin (- Defizienz) und Schlaganfall	12
2.3.2. Homoarginin (- Defizienz) und Herzinsuffizienz.....	12
2.3.3. Homoarginin und Atherosklerose	14
2.4. Homoarginin als Therapeutikum.....	15
Literaturverzeichnis.....	16
Publikationsverzeichnis	18
Originalarbeiten als Erst- und Letztautor	18
Originalarbeiten als Koautor	20
Übersichtsartikel und Buchkapitel	25
Danksagung	26
Verzeichnis der Fachpublikationen für die kumulative Habilitation.....	27

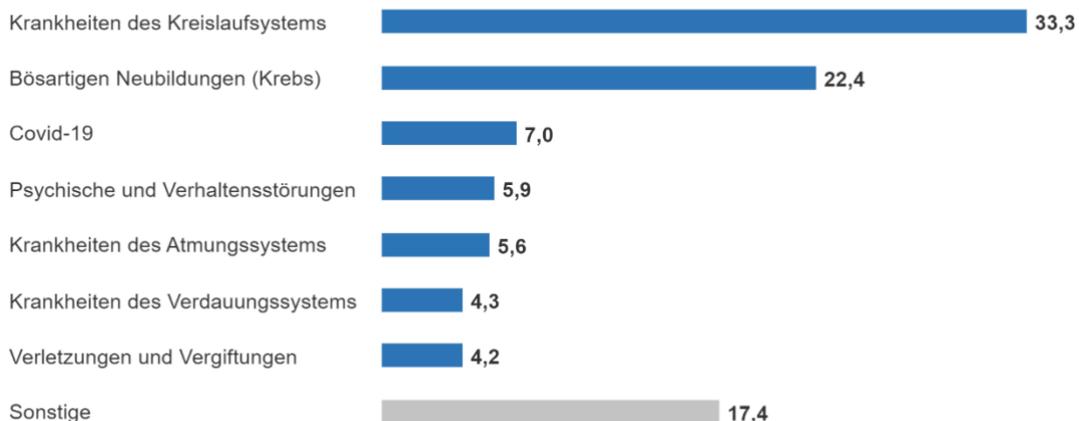
Einleitende Zusammenfassung

1. Herzkreislauf-Erkrankungen

Trotz großer Fortschritte in der kardiovaskulären Medizin stellen Herzkreislauf-Erkrankungen weiterhin die häufigste Todesursache dar (Abbildung 1). Etwa 48% aller Sterbefälle bei Frauen bzw. 37% bei Männern sind darauf zurückzuführen (Statistisches Bundesamt 2023). Vor allem die koronare Herzkrankheit, der Herzinfarkt und der Schlaganfall haben aufgrund des hohen Vorkommens und den schweren individuellen Folgen eine große Bedeutung für das Gesundheitswesen und der damit verbundenen hohen wirtschaftlichen Belastung. Arbeiten des letzten Jahrzehnts belegen eindeutig die Bedeutung der Aminosäure Homoarginin für Herzkreislauf-Krankheiten.

Todesursachen nach Krankheitsarten 2021

in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023

Abbildung 1: Todesursachen nach Krankheitsarten in Deutschland im Jahr 2021 (Statistisches Bundesamt, 2023).

2. Homoarginin

Homoarginin ist eine endogene, nicht-proteinogene Aminosäure, die sich durch eine zusätzliche Methylen-Gruppe von der Aminosäure L-Arginin unterscheidet (Atzler et al., 2015). In den 1960er Jahren wurde Homoarginin erstmals in verschiedenen Arten der Graserbse (*Lathyrus sativus L.*) nachgewiesen (Rao et al., 1963). Etwa zur gleichen Zeit konnten Ryan und Kollegen zeigen, dass eine Amidinotransferase im Nierengewebe die Homoarginin-Synthese aus Lysin katalysiert (Ryan and Wells, 1964). Ausgehend von diesen frühen Untersuchungen dauerte es mehrere Jahrzehnte, bis wir und andere Arbeitsgruppen das für diese katalytische Aktivität verantwortliche Enzym, die L-Arginin:Glycin-Amidinotransferase (AGAT), identifiziert haben (Davids et al., 2012, Choe et al., 2013).

In funktionellen Studien der 1970er, 80er und 90er Jahre wurde Homoarginin als Inhibitor der alkalischen Phosphatase in der menschlichen Leber und in den Knochen beschrieben (Lin and Fishman, 1972). Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit L-Arginin wurde darüber hinaus vermutet, dass Homoarginin den Arginin-Stoffwechsel beeinflusst. Es konnte tatsächlich gezeigt werden, dass Homoarginin als alternatives Substrat für die Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase (NOS) fungiert und ebenfalls zur NO-Bildung führt. Jedoch ist die Bindungsaffinität für Homoarginin im Vergleich zu L-Arginin um das 10- bis 20-fache verringert (Hrabak et al., 1994, Moali et al., 1998). Ebenfalls wurde beschrieben, dass Homoarginin auch das L-Arginin abbauende Enzym Arginase hemmen kann, was auf eine Erhöhung der Arginin-Konzentrationen und in der Folge auf eine vermehrte NO-Bildung hindeuten könnte (Hrabak et al., 1994). Weiter motiviert durch die strukturelle Ähnlichkeit zu Arginin wurde ein möglicher Effekt von Homoarginin auf die Thrombozytenaggregation untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Homoarginin, ähnlich wie Arginin, die Aggregation menschlicher Blutplättchen hemmen kann, wobei in diesen Studien beide Aminosäuren in supra-physiologischen Konzentrationen verabreicht wurden (Radomski et al., 1990).

Zusammenfassend deuten diese frühen Studien auf eine Interferenz von Homoarginin mit verschiedenen Stoffwechselwegen hin, die mit kardiovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Bislang fehlten jedoch jegliche (Tier-) experimentelle Studien, um die (patho-) physiologische Bedeutung von Homoarginin einschätzen und erklären zu können.

2.1. Klinische Bedeutung von Homoarginin

Seit etwa 15 Jahren ist die Aminosäure Homoarginin wieder im Fokus der (kardiovaskulären) Forschung und die Zahl der Veröffentlichungen, in denen Zusammenhänge zwischen Homoarginin und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht wurden, ist erheblich gestiegen. Im Jahr 2010 veröffentlichten März et al. Daten aus den Studien *LUDwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC) und *4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse)*, die einen starken Zusammenhang zwischen niedrigen Homoarginin-Serumkonzentrationen und einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität zeigten. Querschnittsanalysen der Studien brachten Homoarginin mit Markern der Endothelfunktion, wie ICAM und VCAM in Verbindung, was darauf hindeutete, dass Homoarginin die Endothelfunktion verbessern könnte (März et al., 2010). Parallel und darauf aufbauend folgten viele weitere epidemiologische und klinische Kohorten, in denen wir (und andere Arbeitsgruppen) Homoarginin und einen möglichen Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen und Sterblichkeit eingehend untersucht haben.

2.1.1. Homoarginin Normwerte

Um Homoarginin als möglichen Biomarker für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen zu etablieren und dadurch die Risikostratifizierung zwischen gesunden und potentiell gefährdeten Menschen verbessern zu können, haben wir zunächst Normwerte für Homoarginin definiert. Grundlage für diese Untersuchungen waren die beiden prospektiven Bevölkerungsstudien *Gutenberg Health Study* (GHS) und *Study of Health in Pomerania* (SHIP).

Die SHIP-Studie schließt insgesamt 2.116 Männer und 2.192 Frauen aus Vorpommern ein. Von 4.066 Personen konnten wir die Homoarginin-Konzentration im Serum mittels einer validierten LC-MS/MS-Messmethode bestimmen (Atzler et al., 2011). Für die Bestimmung der Normwerte wurden 2.707 Personen wegen Diabetes Mellitus, Herzkreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, erhöhte Blutfette, hohes Serum-Kreatinin, einer verminderten eGFR (≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder einem *Body Mass Index* von ≥ 30 kg/m² ausgeschlossen, so dass das Referenz-Kollektiv am Ende 1.359 gesunde Personen (849 Frauen und 510 Männer) mit einem mittleren Alter von 36 [28; 47] Jahren umfasste. Die mittlere Homoarginin-Serumkonzentration (Median) dieser Referenzgruppe betrug 2,63 [2,08; 3,32] $\mu\text{mol/L}$, mit signifikant niedrigeren Konzentrationen in Frauen (2,56 [1,99; 3,32] $\mu\text{mol/L}$) als in Männern 2,72 [2,20; 3,33] $\mu\text{mol/L}$. Die Homoarginin-Konzentrationen zeigten eine signifikante Abhängigkeit vom Alter, wobei die Konzentrationen mit steigendem Alter abnehmen (Atzler et al., 2014b).

Die GHS-Ergebnisse basieren auf den ersten 5.000 Personen einer zufällig ausgewählten bevölkerungsbasierten Stichprobe europäischer Abstammung, die zwischen April 2007 und Oktober 2008 in die Studie aufgenommen wurden. Von diesen ersten Studienteilnehmern konnten wir in 3.761 die EDTA-Plasma Homoarginin-Konzentrationen mittels unserer LC-MS/MS-Messmethode bestimmen. Von diesen 3.761 Personen wurden 2.975 aufgrund von Rauchen, Diabetes Mellitus, Herzkreislauf-Erkrankung, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, hohe Kreatin-Serumkonzentration, einer verminderten eGFR (≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder einem *Body Mass Index* von ≥ 30 kg/m² ausgeschlossen. Damit umfasste die endgültige Teilstichprobe 786 gesunde Personen, 471 Frauen und 315 Männer mit einem mittleren Alter von $50,4 \pm 10,5$ Jahren. Die mittlere Homoarginin-Plasmakonzentration (Median) dieser Referenzgruppe betrug 1,88 [1,47; 2,41] $\mu\text{mol/L}$, ebenfalls mit signifikant niedrigeren Konzentrationen in Frauen (1,77 [1,38; 2,26] $\mu\text{mol/L}$) als in Männern 2,01 [1,61; 2,56] $\mu\text{mol/L}$. Auch in diesem Kollektiv nimmt die mittlere Homoarginin-Konzentration bei Frauen und Männern mit zunehmendem Alter ab (Atzler et al., 2016a).

2.1.2. Homoarginin und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Ergebnisse der LURIC und 4D Studie zeigten einen ersten Zusammenhang zwischen Homoarginin und kardiovaskulären Erkrankungen. An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass - im Gegensatz zu anderen kardiovaskulären Biomarkern, wie z.B. NT-proBNP - ein positiver Zusammenhang zwischen Homoarginin und kardiovaskulären Ereignissen besteht: je höher die Homoarginin-Konzentration, desto besser die Prognose.

Im Rahmen der *Dallas Heart Study* (DHS) konnten wir die Bedeutung von Homoarginin in der Pathogenese von Herz-Kreislauf-Erkrankungen näher untersuchen. Die DHS ist eine multi-ethnische bevölkerungsbasierte Stichprobe von Erwachsenen im Alter von 30-65 Jahren aus dem Dallas County, USA. Etwa 50% der Studienteilnehmer sind Afro-Amerikaner, ein absichtliches *Oversampling* das diese Studie einzigartig macht. Wir haben in 3.514 Studienteilnehmern (56% Frauen; 52% Afro-Amerikaner, 29% Kaukasier und 17% Hispanisch) die Homoarginin-Plasmakonzentrationen mittels LC-MS/MS bestimmt. Auch hier hatten Männer signifikant höhere Homoarginin-Konzentrationen als Frauen. Weiter konnten wir einen Zusammenhang zwischen Homoarginin und Herkunft feststellen: Hispanische hatten höhere Konzentrationen als Afro-Amerikaner gefolgt von Kaukasiern. Ob diese Beobachtung auf genetische oder umweltbedingte Faktoren, wie z.B. Ernährung zurückzuführen ist, blieb ungeklärt. Alter-, Geschlecht- und auf den ethnischen Hintergrund-adjustierte lineare Regressionsanalysen zeigten erstmalig einen inversen Zusammenhang zwischen Homoarginin Plasmakonzentrationen und subklinischen Markern der Atherosklerose, wie Aortenwanddicke und *Plaque-Burden* (Atzler et al., 2014a).

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,4 (9,0-9,8) Jahren erlitten 184 Studienteilnehmer ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE). Anhand von Spline-Kurven wurde der Effekt von Homoarginin auf das Auftreten dieser Ereignisse untersucht. Kontinuierliche Analysen zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko bei Personen mit niedrigen Homoarginin-Konzentrationen. Adjustierte Cox-Regressionsanalysen bestätigten weiter, dass mit einem Anstieg der Homoarginin-Konzentration um 1,49 µmol/L das Risiko ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden um 16% reduziert wurde. Auch in diesem Kollektiv waren niedrige Homoarginin-Plasmakonzentrationen ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit: Überlebensanalysen und adjustierte Cox-Regressionsanalysen ergaben, dass höhere Homoarginin-Konzentrationen mit einer verminderten Gesamtsterblichkeit (18%) einhergingen (Atzler et al., 2014a).

2.1.3. Homoarginin und akutes Koronarsyndrom und Vorhofflimmern

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit sind endotheliale Dysfunktion und Gefäßverengung die klinischen Merkmale eines allgemeinen atherosklerotischen Phänotyps mit anschließender koronarer Manifestation. Das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (ACS) hängt mit dem Grad der Stenose, der Plaque-Instabilität und der anschließenden Entzündung, Koronarthrombose und/oder Vasospasmus zusammen.

Die Erkrankung Vorhofflimmern ist ebenfalls und unabhängig mit einem erhöhten Herzinfarkt-Risiko assoziiert. Vorhofflimmern- und ACS- Symptome wie Dyspnoe und Brustschmerzen können jedoch ähnlich sein und somit eine myokardiale Ischämie verschleiern. Im Rahmen einer multi-zentrisch-angelegten Studie haben wir in Patienten mit akutem Brustschmerz einen möglichen Zusammenhang zwischen Homoarginin und Vorhofflimmern sowie dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Von insgesamt 1.649 Patienten (66 % Männer; 62 ± 13 Jahre) mit verfügbaren Homoarginin-Konzentrationen hatten 589 Patienten ein diagnostiziertes akutes Koronarsyndrom. Multivariable Cox-Regressionsanalysen ergaben, dass höhere Homoarginin-Plasmakonzentrationen mit einer 26%igen Risikoreduktion für das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen einhergehen. In der Subgruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte sogar eine Risikoreduktion von 35% ermittelt werden.

In weiteren Analysen haben wir einen möglichen Zusammenhang zwischen Homoarginin und Vorhofflimmern untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen starken, inversen Zusammenhang zwischen Homoarginin-Plasmakonzentrationen und QT-Zeit – auch nach Adjustierung für bekannte Faktoren - sowie eine signifikante Assoziation mit der Prävalenz von Vorhofflimmern (Atzler et al., 2016b).

2.1.4. Homoarginin und Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen. NO ist ein wichtiger Modulator der Herzfunktion, und eine Dysregulation des NO-Signalwegs wird mit der Entstehung von chronischer Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht (Massion et al., 2003). Wie oben bereits erläutert, wurde Homoarginin aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu L-Arginin immer wieder als alternatives Substrat für die Bildung von NO diskutiert (Moali et al., 1998). Um daher eine mögliche Rolle von Homoarginin in der Pathogenese der Herzinsuffizienz zu untersuchen, haben wir in einer Studie mit 282 Herzinsuffizienz-Patienten (178 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und 104 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM)) die Homoarginin-Konzentrationen im Plasma gemessen. Die mittlere Homoarginin-Konzentration betrug 1,78 (IQR 1,11) $\mu\text{mol/L}$, ohne signifikanten Unterschied zwischen DCM- und ICM-Patienten. Spearman-Korrelationen zeigten einen starken inversen Zusammenhang zwischen Homoarginin und biochemischen (NT-proBNP) und klinischen (NYHA-Stadien) Merkmalen der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus konnten wir niedriges Plasma-Homoarginin als einen unabhängigen Prädiktor für die Gesamtmortalität in Herzinsuffizienz-Patienten identifizieren

(Risikoreduktion von 28% (Modell mit NYHA-Stadien), bzw. 31% (Modell mit NT-proBNP)). Weiterführende Analysen zeigten sogar einen zusätzlichen prognostischen Wert der Homoarginin-Bestimmung für die Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz-Patienten (Atzler et al., 2013).

In der bevölkerungsbasierten *SHIP-TREND*-Kohorte (eine weitere Stichprobe mit 4.420 Teilnehmern der Region Vorpommern) haben wir untersucht, ob Homoarginin mit einer gesünderen Struktur und Funktion des Herzens in Zusammenhang steht. Lineare Regressionsanalysen an 3.113 Studienteilnehmern mit verfügbaren Homoarginin-Werten ergaben, dass Homoarginin mit echokardiographischen und biochemischen Parametern der Herzfunktion assoziiert ist. Spezifisch konnten wir zeigen, dass niedrige Homoarginin-Konzentrationen mit einer Dilatation des linken Ventrikels und einer verminderten Auswurfraction in Zusammenhang stehen, unabhängig von Alter, Geschlecht, *Body Mass Index* und Nierenfunktion. Auch in diesem bevölkerungsbasierten Kollektiv bestätigte sich der inverse Zusammenhang zwischen Homoarginin und NT-proBNP (Bahls et al., 2018).

2.1.5. Homoarginin und Pulmonale Hypertonie

Bei der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die durch einen progressiven Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands und arteriellen Drucks gekennzeichnet ist und zu Rechtsherzinsuffizienz und vorzeitigem Tod führen kann. Eine frühzeitige Diagnose und anschließende Therapie sind entscheidend für die Prognose und die Lebensqualität. Neben den Prostaglandin und Endotelin-1 (ET-1)-Signalwegen, stellt der NO-Signalweg auch hierbei ein wertvolles therapeutisches Ziel dar, wobei die genauen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind (Lourenco et al., 2012). Durch eine mögliche Interferenz mit dem NO-Stoffwechsel haben wir Homoarginin in einer Kohorte neu diagnostizierter, noch nicht behandelter PAH-Patienten untersucht. Die mittlere Homoarginin-Plasmakonzentration von 108 PAH-Patienten (52% Männer; 53 ± 17 Jahre) betrug 1,54 (± 0,66) µmol/L. 27 Patienten sind während einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren verstorben. Die Homoarginin-Konzentrationen der Verstorbenen waren signifikant niedriger als die der Überlebenden (1,26 ± 0,48 vs. 1,64 ± 0,69 µmol/L). Weiterführende Analysen zeigten signifikante Korrelationen zwischen Homoarginin und anderen, bereits etablierten Markern der PAH. Positive Korrelation zeigten sich mit der *Six-minute walk distance* (6MWD) sowie der Herzleistung. Invers korrelierte Homoarginin mit dem Druck im rechten Vorhof, ET-1 und NT-proBNP. Überlebenskurven und weiterführende Cox-Regressionanalysen identifizierten Homoarginin-Plasmakonzentrationen als einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität in PAH-Patienten (HR 0,51 [0,28-0,94])(Atzler et al., 2016c).

2.1.6. Homoarginin und Schlaganfall

In einer kleinen Untergruppe der oben bereits erwähnten *LURIC*-Kohorte konnten niedrige Homoarginin-Konzentrationen als Risikofaktor für tödliche Schlaganfälle identifiziert werden (Pilz et al., 2011). Aufbauend auf diesen ersten Erkenntnissen haben wir im Rahmen der *Leeds Stroke Study* den Zusammenhang von Homoarginin und Sterblichkeit in Schlaganfall-Patienten untersucht. Die mittlere Homoarginin-Plasmakonzentration der 389 Patienten betrug 1,07 [0,74] $\mu\text{mol/L}$; eine - im Vergleich zu gesunden Probanden - sehr niedrige Konzentration. In einem Nachbeobachtungszeitraum von 7,4 [5,3-8,5] Jahren sind 229 der Patienten verstorben. Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt der Rekrutierung signifikant niedrigere Homoarginin-Konzentrationen als die überlebenden Patienten. In (adjustierten) Überlebensanalysen zeigten höhere Homoarginin-Konzentrationen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Eine verbesserte Vorhersagbarkeit im Vergleich zu bereits etablierten Risikofaktoren zeigte Homoarginin jedoch nicht. In Subgruppenanalysen konnten wir einen inversen Zusammenhang zwischen Homoarginin und dem Schlaganfall-Schweregrad nach *Oxford Community Stroke Project*-Klassifikation feststellen: Patienten mit kleinen (lakunären) Infarkten hatten höhere Homoarginin-Konzentrationen als Patienten mit partiellen oder totalen anterioren Infarkten.

In einer zweiten Schlaganfall-Studie (*Harburg Stroke Study*) haben wir darüber hinaus die Bedeutung von Homoarginin in der akuten Infarkt-Phase untersucht. 25 der 137 Schlaganfall-Patienten erlitten in den ersten 30 Tagen nach dem Schlaganfall Komplikationen (Tod, weiterer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Hospitalisierung). Cox-Regressionsanalysen bestätigten auch in diesem Kollektiv einen Zusammenhang zwischen niedrigen Homoarginin-Konzentrationen und einem erhöhten Risiko für das Auftreten mindestens einer der aufgeführten Komplikationen (Choe et al., 2013).

Zusammenfassend zeigten diese klinisch-epidemiologischen Daten, dass Homoarginin ein ausgezeichneter Biomarker für (kardiovaskuläre) Sterblichkeit sowie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse darstellt. Im Unterschied zu vielen, bereits etablierten Biomarkern zeigte Homoarginin jedoch einen umgekehrten, positiven Zusammenhang: je höher die Homoarginin-Konzentration, desto besser die Prognose. Im Rahmen dieser vielen Beobachtungsstudien wurden zwar immer wieder neue und alte Hypothesen zur (patho-)physiologischen Bedeutung von Homoarginin generiert und diskutiert, jedoch blieben die zugrundeliegenden Mechanismen weiter völlig unklar.

2.2. Homoarginin Metabolismus

In den 1960er Jahren konnten Ryan und Kollegen zeigen, dass eine Amidinotransferase im Nierengewebe die Homoarginin-Synthese aus Lysin katalysiert (Ryan and Wells, 1964). In den letzten zehn Jahren haben wir und andere Arbeitsgruppen das für diese katalytische Aktivität verantwortliche Enzym, die L-Arginin:Glycin-Amidinotransferase (AGAT) identifizieren.

In der bereits erwähnten *Gutenberg Health Study* (GHS) haben wir mittels genomweiten Assoziationsstudien (GWA) einen starken Zusammenhang zwischen Homoarginin-Plasmakonzentrationen und Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) des AGAT-Gens auf Chromosom 15 gefunden. Nähere Analysen der 14 wichtigsten SNPs ergaben ein starkes *Linkage Disequilibrium* im AGAT-Gen. Drei dieser SNPs haben wir in einer weiteren unabhängigen Kohorte (*Leeds Stroke Study*) validiert. In beiden Studien wurde ein schrittweiser Anstieg der Homoarginin-Konzentration mit jedem *Minor Allel* der AGAT-SNPs in Verbindung gebracht (Choe et al., 2013).

In vitro-Experimente mit AGAT-exprimierenden HEK293-Zellen konnten weiter die Transamidierung von [¹³C₆]-markiertem Lysin und [¹⁵N₂]-markiertem L-Arginin zu [¹³C₆¹⁵N₂]-Homoarginin zeigen (Choe et al., 2013).

Bis zu diesem Zeitpunkt war AGAT ausschließlich als erstes Enzym der Kreatin-Synthese bekannt (Brosnan et al., 2011). In der Niere katalysiert AGAT die Übertragung der Guanidinogruppe von L-Arginin auf Glycin, wodurch Guanidinoacetat und Ornithin entstehen. In der Leber wird die Methylierung von Guanidinoacetat durch die Guanidinoacetat-N-Methyltransferase (GAMT) katalysiert, was zur Bildung von Kreatin führt (Abbildung 2 und (Atzler et al., 2015)). Kreatin selbst dient als schnell verfügbarer Energiepuffer, insbesondere in Herz und Gehirn. AGAT-Knockout-Mäusen fehlt es sowohl an dem Zwischenprodukt Guanidinoacetat und an Kreatin. Weiter weisen diese Mäuse einen mageren Phänotyp mit Muskeldystrophie auf, der jedoch durch die Supplementierung von Kreatin vollständig reversibel ist (Nabuurs et al., 2013). Dieses AGAT-Knockout Mausmodell ermöglichte es uns nun, unsere Erkenntnisse aus den GWA-Studien und AGAT-exprimierenden Zellen *in vivo* zu überprüfen: neben dem Mangel an Guanidinoacetat und Kreatin war auch die Homoarginin-Plasmakonzentration in den AGAT-defizienten Mäusen unterhalb der Nachweisgrenze, während die Konzentrationen in Wildtyp-Geschwistertieren gut messbar, bei 0,17 (±0,03) µmol/L lag (Choe et al., 2013).

Zusammenfassend zeigten diese Daten, dass AGAT das verantwortliche Enzym der Homoarginin-Synthese ist.

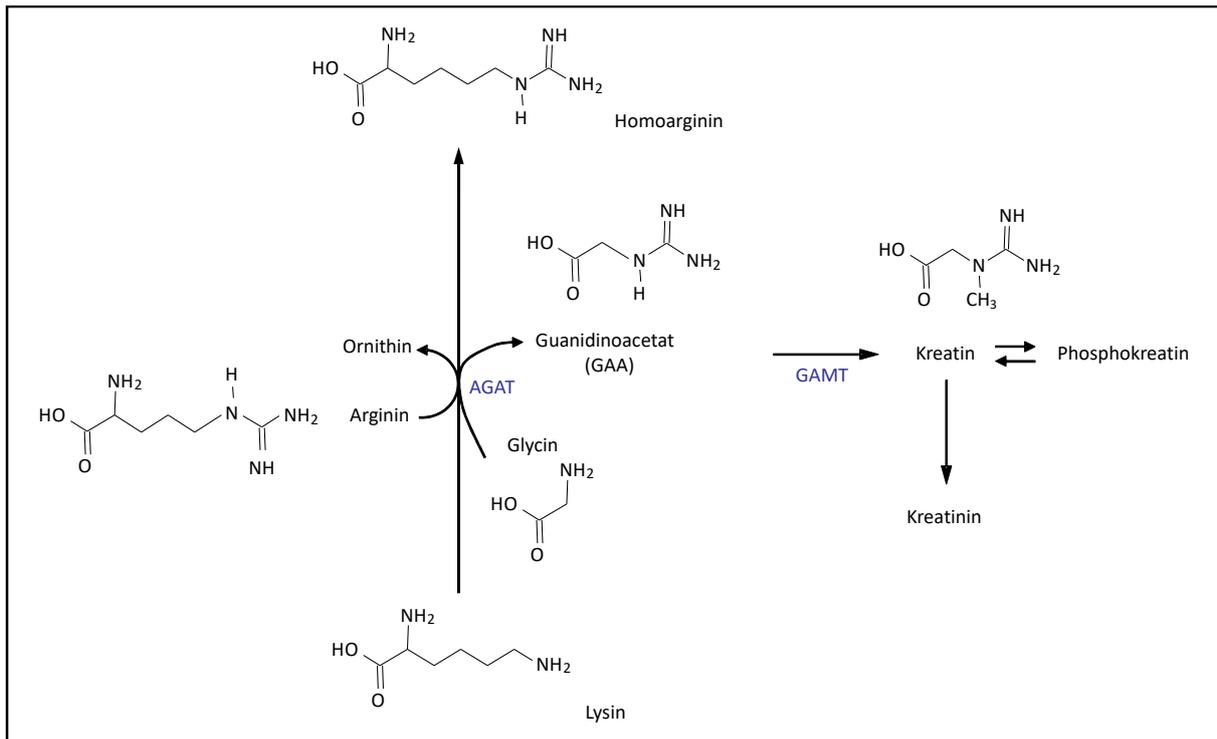


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Kreatin- und Homoarginin-Stoffwechsels. Die Kreatin-Synthese ist ein zweistufiger enzymatischer Prozess, bestehend aus AGAT und GAMT. AGAT überträgt die Amidinogruppe von L-Arginin auf Glycin, wodurch Guanidinoacetat entsteht. GAMT methyliert Guanidinoacetat, wodurch Kreatin gebildet wird. Bei der Synthese von Homoarginin katalysiert AGAT die Übertragung der Amidinogruppe von L-Arginin auf Lysin. AGAT: L-Arginin:Glycin-Amidinotransferase; GAMT: Guanidinoacetat-N-Methyltransferase (Abbildung adaptiert nach (Atzler et al., 2015)).

2.3. Homoarginin als Mediator für Herzkreislauf-Erkrankungen

Die Tatsache, dass niedriges Homoarginin eindeutig mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose assoziiert ist, weckte bei uns die Frage, ob Homoarginin ausschließlich Marker oder auch ein Mediator kardiovaskulärer Gesundheit ist. An dieser Stelle war es unerlässlich, die klinisch/epidemiologisch-generierten Hypothesen mit Hilfe von Tier-experimentellen Studien zu überprüfen und zu validieren.

2.3.1. Homoarginin (- Defizienz) und Schlaganfall

Ein direkter, kausaler Zusammenhang zum Schlaganfall zeigte sich erstmals in den oben bereits genannten Homoarginin-defizienten AGAT-KO Mäusen: nach temporärem Verschluss der mittleren Zerebralarterie wiesen AGAT-KO Mäuse deutlich größere Infarkte und neurologische Beeinträchtigungen auf als ihre Wildtyp-Kontrolltiere. Die Substitution mit Kreatin führte allerdings nur zu einer geringfügigen Verkleinerung der Infarktgröße, bzw. minimalen Verbesserung der neurologischen Defizite 24 Stunden nach Infarkt, so dass in weiterführenden Versuchen erstmalig der direkte Effekt von Homoarginin untersucht wurde. Kreatin-substituierten AGAT-KO Mäuse wurden dafür über osmotische Minipumpen mit Homoarginin supplementiert, was zu einem Anstieg der Homoarginin-Plasmakonzentrationen auf Wildtyp-Niveau führte ($0,07 \pm 0,02$ vs. $0,23 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/L}$). Im experimentellen Schlaganfall-Modell zeigte sich eine signifikante Reduktion der Infarktgröße sowie eine deutliche Verbesserung der neurologischen Beeinträchtigung nach dem Eingriff (Choe et al., 2013).

In weiterführenden Versuchen an C57BL6 Wildtyp Mäusen führte die Homoarginin-Supplementation – diesmal erstmalig über das Trinkwasser - ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden Homoarginin-Konzentrationen ($0,15 \pm 0,01$ vs. $0,20 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/L}$). Im experimentellen Schlaganfall-Modell zeigten auch die Homoarginin-behandelten Wildtyp-Mäuse deutlich kleinere Schlaganfälle und eine Verbesserung der neurologischen Defizite als Kontroll-Mäuse mit normalem Trinkwasser. In Korrelationsanalysen konnte darüber hinaus eine signifikante Dosis-Abhängigkeit zwischen Homoarginin-Konzentrationen und Infarktgrößen verzeichnet werden: je höher die Konzentration, desto kleiner die Infarkte. Obwohl diese Experimente erstmalig einen kausalen Zusammenhang aufwiesen, blieb der zugrundeliegende Mechanismus jedoch weiter unklar. Effekte auf den NO-Stoffwechsel, entweder via NOS oder Arginase konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden (Choe et al., 2013).

2.3.2. Homoarginin (- Defizienz) und Herzinsuffizienz

In weiterführenden Arbeiten konnte diese Beobachtung auf das Herz ausgeweitet werden: AGAT-KO Mäuse sind durch einen ausgeprägten hämodynamischen Phänotyp gekennzeichnet, der sich durch eine verminderte Herzfrequenz, eingeschränkte Kontraktilität, beeinträchtigte Relaxation sowie verminderte kontraktile Reserve auszeichnet. Da Kreatin ein schnell

verfügbarer Energiepuffer im Herzen darstellt, lag die Vermutung nahe, dass diese kardiale Beeinträchtigung auf den Kreatin-Mangel in AGAT-KO Mäusen zurückzuführen ist. Aufwendige Substitutions- und Entzugs-Studien mit Kreatin zeigten jedoch, dass die Herzfunktion in AGAT-KO Mäusen trotz niedriger Kreatin-Werte im Myokard erhalten blieb. Ausschließlich der systolische Druck ließ sich durch Kreatin-Substitution normalisieren. Da AGAT-KO Mäuse ja ebenfalls eine Homoarginin-Defizienz aufweisen, wurden Kreatin-substituierte AGAT-KO Mäuse zusätzlich mit Homoarginin über das Trinkwasser supplementiert, um einen möglichen direkten Effekt von Homoarginin auf die Herzfunktion zu untersuchen. Überraschenderweise konnten alle inotropischen (dP/dt_{max}) und lusitropischen (dP/dt_{min}) Parameter, sowie die kardiale Reserve durch die Homoarginin-Supplementation über das Trinkwasser vollständig normalisiert werden. Diese Ergebnisse zeigten erstmals, dass niedrige Homoarginin-Konzentrationen *per se* zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion beitragen können und bestätigen somit die klinisch-epidemiologisch generierte Hypothese, dass ein Mangel an Homoarginin eine mögliche Rolle in der Pathophysiologie von Herzerkrankungen spielt. Zur Aufklärung des zugrundeliegenden Mechanismus von Homoarginin wurden weitere Experimente an isolierten Herzmuskelzellen von Kreatin-substituierten AGAT-KO Mäusen durchgeführt. Homoarginin-defiziente Herzmuskelzellen zeigten neben einer moderaten Verminderung der fraktionellen Verkürzung (*fractional shortening*), signifikante Unterschiede in der Verkürzungs- und Verlängerungsgeschwindigkeit. Jedoch hatten diese Effekte keinen Einfluss auf die Calcium-Transienten. Diese Ergebnisse deuten erstmals darauf hin, dass das Fehlen von Homoarginin *per se* zu einer Beeinträchtigung der Herzmuskelzelle führt. Zugrundeliegende molekulare Mechanismen konnten im Rahmen dieser Studie nicht identifiziert werden (Faller et al., 2018).

In Wildtyp-Mäusen haben wir weiter die Rolle von Homoarginin in der Pathogenese der Herzinsuffizienz untersucht. Die vierwöchige Supplementation von Homoarginin über das Trinkwasser führte zu einem deutlichen Anstieg der Homoarginin-Konzentration im Plasma ($0,29 \pm 0,03$ vs. $0,89 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/L}$), sowie im Myokard ($17,6 \pm 2,7$ vs. $48,8 \pm 6,8$ nmol/g Protein), die stark miteinander korrelierten. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass diese Homoarginin-Dosierung keinen Einfluss auf die hämodynamischen Herzparameter *per se* hatte. Durch Verschluss der linken absteigenden Koronararterie wurde den Homoarginin-supplementierten Mäusen und entsprechenden Kontrollen experimentell Myokardinfarkte gesetzt. Sechs Wochen nach dem Infarkt erfolgte eine eingehende kardiale Untersuchung der post-ischämisch entstandenen Herzinsuffizienz mittels MRT und Linksherzkatheter. Während die klassischen Herzinsuffizienz-Marker wie linksventrikuläres Remodeling, Dilatation und Hypertrophie zwar stark ausgeprägt, aber in beiden Gruppen vergleichbar war, führte die Supplementation mit Homoarginin zu einer signifikant besseren Herzfunktion (dP/dt_{max}) sowohl in Ruhe als auch nach β -adrenerger Stimulation (kardiale Reserve) (Atzler et al., 2017). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Homoarginin mehr als nur ein Biomarker ist, da höhere Werte die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz direkt beeinflussen. Der molekulare Wirkmechanismus konnte in dieser Arbeit nicht aufgeklärt werden.

2.3.3. Homoarginin und Atherosklerose

Schlaganfall und ischämische Herzinsuffizienz sind in den meisten Fällen die schwerwiegende Folge atherosklerotischer Gefäßveränderungen. Atherosklerose ist mittlerweile zwar als chronisch entzündliche Erkrankung weitgehend anerkannt, jedoch zielen die derzeitigen Therapieoptionen ausschließlich auf eine Senkung der Blutfette und nicht auf eine Verbesserung der entzündlichen Komponente hin (Lacy et al., 2019). In den letzten Jahren hat sich die Bedeutung von intrazellulären metabolischen Signalwegen als wesentliche Regulatoren der Funktion von Immunzellen verfestigt (Lutgens et al., 2019). Obwohl Homoarginin als starker Biomarker etabliert ist und die Supplementierung mit Homoarginin die kardiovaskuläre Gesundheit von Mäusen fördert, sind die zugrundeliegenden Mechanismen nach wie vor unklar. Wir haben in der vorliegenden Arbeit eine mögliche Rolle von Homoarginin in der Atherosklerose untersucht, mit einem speziellen Fokus auf die entzündliche Komponente der Erkrankung.

Die Supplementierung mit Homoarginin führte zu einer Verdopplung der Homoarginin-Plasmakonzentrationen und zu einer deutlichen Verminderung der Atherosklerose. Ein erheblicher Rückgang der CD3⁺ T-Zellen in den atherosklerotischen Läsionen deutete auf eine T-Zell-vermittelte Wirkung der Homoarginin-Supplementierung hin, die hauptsächlich auf CD4⁺ T-Zellen zurückzuführen war. Makrophagen, dendritische Zellen und B-Zellen waren nicht betroffen. Proteom-Analysen der CD4⁺ T-Zellen und die anschließende Analyse der Signalwege zeigten zusammen mit *in vitro*-Studien, dass Homoarginin die räumliche Organisation des Aktin-Zytoskeletts der T-Zellen moduliert und die Ausbildung von Filopodien durch Hemmung des nicht-muskulären Myosins Typ IIA verstärkt. Weitere mechanistische Untersuchungen ergaben eine Hemmung der T-Zell-Proliferation sowie eine erhebliche Beeinträchtigung der Migrationskapazität der T-Zellen. All diese funktionellen Veränderungen tragen zu dem protektiven Effekt von Homoarginin auf die atherosklerotische Herzkrankheit bei (Abbildung 3) (Nitz et al., 2022). Diese Ergebnisse bieten erstmalig eine mechanistische und molekulare Erklärung für die zahlreichen klinisch und epidemiologischen Beobachtungen des letzten Jahrzehnts.

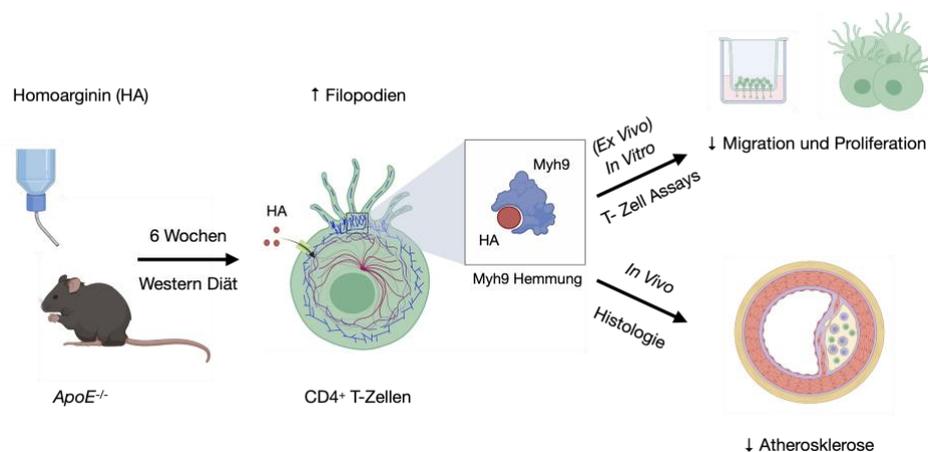


Abbildung 3: Homoarginin reduziert Atherosklerose durch die Regulation von CD4⁺ T-Zellen. Die Supplementierung von Homoarginin über das Trinkwasser führt zu einer Verminderung von atherosklerotischen Plaques in *Apolipoprotein E*-defizienten Mäusen. *Ex vivo* und *in vitro* Studien zeigten die Hemmung von Myh9 sowie anschließende Regulation des Aktin-Zytoskeletts in CD4⁺ T-Zellen. Funktionell führte dies zu einer Hemmung der Proliferation sowie zu einer starken Beeinträchtigung der Migration und Mobilität von T-Zellen (in Anlehnung an (Nitz et al., 2022)).

2.4. Homoarginin als Therapeutikum

Parallel zu diesen tierexperimentellen Forschungsarbeiten wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine erste Studie zur Supplementation von Homoarginin im Menschen (doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert im Crossover-Design; NCT02675660) durchgeführt. 20 junge Probanden erhielten vier Wochen lang einmal täglich 125 mg Homoarginin. Als primärer Endpunkt wurden die pharmakokinetischen Parameter nach der Einnahme von Einzel- und Mehrfachdosen der oralen Supplementation berechnet. Die einmal tägliche Gabe von Homoarginin führte zu einem vier- bzw. sieben-fachen Anstieg der Homoarginin-Plasmakonzentrationen nach einmaliger Verabreichung, bzw. nach vierwöchiger Supplementation. Weitere Untersuchungen (z.B. Routinelabor, Pulswellengeschwindigkeit, Augmentations-Index, flussvermittelte Vasodilatation) zeigten, dass die Supplementation sicher und gut verträglich ist (Atzler et al., 2016d). Basierend auf den Ergebnissen dieser ersten Studie wurde eine weitere Homoarginin-Supplementations-Studie mit Schlaganfallpatienten mit diagnostiziertem Homoarginin-Mangel ($\leq 2,1 \mu\text{mol/L}$) initiiert (*Homoarginine in Stroke (HiS) Study*; NCT03692234). Die Patienten werden aktuell rekrutiert; die Ergebnisse stehen noch aus.

Zusammenfassend deuten diese experimentellen und klinisch-epidemiologischen Erkenntnisse darauf hin, dass die Supplementation mit Homoarginin eine sichere und einfach umzusetzende Prävention für Herz-Kreislauf-Patienten darstellen könnte.

Literaturverzeichnis

- ATZLER, D., APPELBAUM, S., CORDTS, K., OJEDA, F. M., WILD, P. S., MUNZEL, T., BLANKENBERG, S., BOGER, R. H., BLETTNER, M., BEUTEL, M. E., PFEIFFER, N., ZELLER, T., LACKNER, K. J. & SCHWEDHELM, E. 2016a. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*, 54, 1231-7.
- ATZLER, D., BAUM, C., OJEDA, F., KELLER, T., CORDTS, K., SCHNABEL, R. B., CHOE, C. U., LACKNER, K. J., MUNZEL, T., BOGER, R. H., BLANKENBERG, S., SCHWEDHELM, E. & ZELLER, T. 2016b. Low Homoarginine Levels in the Prognosis of Patients With Acute Chest Pain. *J Am Heart Assoc*, 5, e002565.
- ATZLER, D., CRACOWSKI, J. L., CORDTS, K., BOGER, R. H., HUMBERT, M. & SCHWEDHELM, E. 2016c. Homoarginine predicts mortality in treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 217, 12-5.
- ATZLER, D., GORE, M. O., AYERS, C. R., CHOE, C. U., BOGER, R. H., DE LEMOS, J. A., MCGUIRE, D. K. & SCHWEDHELM, E. 2014a. Homoarginine and cardiovascular outcome in the population-based Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34, 2501-7.
- ATZLER, D., MCANDREW, D. J., CORDTS, K., SCHNEIDER, J. E., ZERVOU, S., SCHWEDHELM, E., NEUBAUER, S. & LYGATE, C. A. 2017. Dietary Supplementation with Homoarginine Preserves Cardiac Function in a Murine Model of Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *Circulation*, 135, 400-402.
- ATZLER, D., MIETH, M., MAAS, R., BOGER, R. H. & SCHWEDHELM, E. 2011. Stable isotope dilution assay for liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of L-homoarginine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 879, 2294-8.
- ATZLER, D., ROSENBERG, M., ANDERSSOHN, M., CHOE, C. U., LUTZ, M., ZUGCK, C., BOGER, R. H., FREY, N. & SCHWEDHELM, E. 2013. Homoarginine--an independent marker of mortality in heart failure. *Int J Cardiol*, 168, 4907-9.
- ATZLER, D., SCHONHOFF, M., CORDTS, K., ORTLAND, I., HOPPE, J., HUMMEL, F. C., GERLOFF, C., JAEHDE, U., JAGODZINSKI, A., BOGER, R. H., CHOE, C. U. & SCHWEDHELM, E. 2016d. Oral supplementation with L-homoarginine in young volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 82, 1477-1485.
- ATZLER, D., SCHWEDHELM, E. & CHOE, C. U. 2015. L-homoarginine and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18, 83-8.
- ATZLER, D., SCHWEDHELM, E., NAUCK, M., ITTERMANN, T., BOGER, R. H. & FRIEDRICH, N. 2014b. Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the study of health in Pomerania. *Clin Chem Lab Med*, 52, 1835-42.
- BAHLS, M., ATZLER, D., MARKUS, M. R. P., FRIEDRICH, N., BOGER, R. H., VOLZKE, H., FELIX, S. B., SCHWEDHELM, E. & DORR, M. 2018. Low-Circulating Homoarginine is Associated with Dilatation and Decreased Function of the Left Ventricle in the General Population. *Biomolecules*, 8.
- BROSNAN, J. T., DA SILVA, R. P. & BROSNAN, M. E. 2011. The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino Acids*, 40, 1325-31.
- CHOE, C. U., ATZLER, D., WILD, P. S., CARTER, A. M., BOGER, R. H., OJEDA, F., SIMOVA, O., STOCKEBRAND, M., LACKNER, K., NABUURS, C., MARESCAU, B., STREICHERT, T., MULLER, C., LUNEBURG, N., DE DEYN, P. P., BENNDORF, R. A., BALDUS, S., GERLOFF, C., BLANKENBERG, S., HEERSCHAP, A., GRANT, P. J., MAGNUS, T., ZELLER, T., ISBRANDT, D. & SCHWEDHELM, E. 2013. Homoarginine levels are regulated by L-arginine:glycine amidinotransferase and affect stroke outcome: results from human and murine studies. *Circulation*, 128, 1451-61.
- DAVIDS, M., NDIKA, J. D., SALOMONS, G. S., BLOM, H. J. & TEERLINK, T. 2012. Promiscuous activity of arginine:glycine amidinotransferase is responsible for the synthesis of the novel cardiovascular risk factor homoarginine. *FEBS Lett*, 586, 3653-7.

- FALLER, K. M. E., ATZLER, D., MCANDREW, D. J., ZERVOU, S., WHITTINGTON, H. J., SIMON, J. N., AKSENTIJEVIC, D., TEN HOVE, M., CHOE, C. U., ISBRANDT, D., CASADEI, B., SCHNEIDER, J. E., NEUBAUER, S. & LYGATE, C. A. 2018. Impaired cardiac contractile function in arginine:glycine amidinotransferase knockout mice devoid of creatine is rescued by homoarginine but not creatine. *Cardiovasc Res*, 114, 417-430.
- HRABAK, A., BAJOR, T. & TEMESI, A. 1994. Comparison of substrate and inhibitor specificity of arginase and nitric oxide (NO) synthase for arginine analogues and related compounds in murine and rat macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 198, 206-12.
- LACY, M., ATZLER, D., LIU, R., DE WINTHER, M., WEBER, C. & LUTGENS, E. 2019. Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 193, 50-62.
- LIN, C. W. & FISHMAN, W. H. 1972. L-Homoarginine. An organ-specific, uncompetitive inhibitor of human liver and bone alkaline phosphohydrolases. *J Biol Chem*, 247, 3082-7.
- LOURENCO, A. P., FONTOURA, D., HENRIQUES-COELHO, T. & LEITE-MOREIRA, A. F. 2012. Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 155, 350-61.
- LUTGENS, E., ATZLER, D., DORING, Y., DUCHENE, J., STEFFENS, S. & WEBER, C. 2019. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 40, 3937-3946.
- MARZ, W., MEINITZER, A., DRECHSLER, C., PILZ, S., KRANE, V., KLEBER, M. E., FISCHER, J., WINKELMANN, B. R., BOHM, B. O., RITZ, E. & WANNER, C. 2010. Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation*, 122, 967-75.
- MASSION, P. B., FERON, O., DESSY, C. & BALLIGAND, J. L. 2003. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res*, 93, 388-98.
- MOALI, C., BOUCHER, J. L., SARI, M. A., STUEHR, D. J. & MANSUY, D. 1998. Substrate specificity of NO synthases: detailed comparison of L-arginine, homo-L-arginine, their N omega-hydroxy derivatives, and N omega-hydroxynor-L-arginine. *Biochemistry*, 37, 10453-60.
- NABUURS, C. I., CHOE, C. U., VELTIEN, A., KAN, H. E., VAN LOON, L. J., RODENBURG, R. J., MATSCHKE, J., WIERINGA, B., KEMP, G. J., ISBRANDT, D. & HEERSCHAP, A. 2013. Disturbed energy metabolism and muscular dystrophy caused by pure creatine deficiency are reversible by creatine intake. *J Physiol*, 591, 571-92.
- NITZ, K., LACY, M., BIANCHINI, M., WICHAPONG, K., KUCUKGOZE, I. A., BONFIGLIO, C. A., MIGHELI, R., WU, Y., BURGER, C., LI, Y., FORNE, I., AMMAR, C., JANJIC, A., MOHANTA, S., DUCHENE, J., HEEMSKERK, J. W. M., MEGENS, R. T. A., SCHWEDHELM, E., HUVENEERS, S., LYGATE, C. A., SANTOVITO, D., ZIMMER, R., IMHOF, A., WEBER, C., LUTGENS, E. & ATZLER, D. 2022. The Amino Acid Homoarginine Inhibits Atherogenesis by Modulating T-Cell Function. *Circ Res*, 131, 701-712.
- PILZ, S., TOMASCHITZ, A., MEINITZER, A., DRECHSLER, C., RITZ, E., KRANE, V., WANNER, C., BOHM, B. O. & MARZ, W. 2011. Low serum homoarginine is a novel risk factor for fatal strokes in patients undergoing coronary angiography. *Stroke*, 42, 1132-4.
- RADOMSKI, M. W., PALMER, R. M. & MONCADA, S. 1990. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 5193-7.
- RAO, S. L., RAMACHANDRAN, L. K. & ADIGA, P. R. 1963. The isolation and characterization of l-homoarginine from seeds of *Lathyrus sativus*. *Biochemistry*, 2, 298-300.
- RYAN, W. L. & WELLS, I. C. 1964. Homocitrulline and Homoarginine Synthesis from Lysine. *Science*, 144, 1122-7.

Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- und Letztautor

1. Nitz K, Lacy M, Bianchini M, Wichapong K, Avcilar Kücükgoze I, Bonfiglio CA, Migheli R, Wu Y, Burger C, Li Y, Forné I, Ammar C, Janjic A, Mohanta S, Duchene J, Heemskerk JWM, Megens RTA, Schwedhelm E, Huveneers S, Lygate CA, Santovito D, Zimmer R, Imhof A, Weber C, Lutgens E, **Atzler D**. The amino acid homoarginine inhibits atherogenesis by modulating T-cell function. *Circ Res*. 2022; 131(8):701-712
2. Lacy M, Bürger C, Shami A, Ahmadsei M, Winkels H, Nitz K, van Tiel CM, Seijkens TTP, Kusters PJH, Karshovka E, Prange KHM, Wu Y, Brouns SLN, Unterlugauer S, Kuijpers MJE, Reiche ME, Steffens S, Edsfeldt A, Megens RTA, Heemskerk JWM, Goncalves I, Weber C, Gerdes N, **Atzler D***, Lutgens E*. Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):3754. *geteilte Letztautorenschaft
3. Shami A*, **Atzler D***, Bosmans LA, Winkels H, Meiler S, Lacy M, van Tiel C, Ta Megens R, Nitz K, Baardman J, Kusters P, Seijkens T, Buerger C, Janjic A, Riccardi C, Edsfeldt A, Monaco C, Daemen M, de Winther MPJ, Nilsson J, Weber C, Gerdes N, Gonçalves I, Lutgens E. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family-related protein (GITR) drives atherosclerosis in mice and is associated with an unstable plaque phenotype and cerebrovascular events in humans. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2938-2948. *geteilte Erstautorenschaft
4. Bahls M, **Atzler D***, Markus MRP, Friedrich N, Böger RH, Völzke H, Felix SB, Schwedhelm E, Dörr M. Low-Circulating Homoarginine is Associated with Dilatation and Decreased Function of the Left Ventricle in the General Population. *Biomolecules*. 2018;8(3). *geteilte Erstautorenschaft
5. Faller KME*, **Atzler D***, McAndrew DJ, Zervou S, Whittington HJ, Simon JN, Aksentijevic D, Hove MT, Choe CU, Isbrandt D, Casadei B, Schneider JE, Neubauer S, Lygate CA. Impaired cardiac contractile function in AGAT knockout mice devoid of creatine is rescued by homoarginine but not creatine. *Cardiovasc Res*. 2018;114(3):417-430. *geteilte Erstautorenschaft
6. **Atzler D**, McAndrew DJ, Cordts K, Schneider JE, Zervou S, Schwedhelm E, Neubauer S, Lygate CA. Dietary Supplementation with Homoarginine Preserves Cardiac Function in a Murine Model of Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *Circulation*. 2017;135(4):400-402.
7. **Atzler D**, Schönhoff M, Cordts K, Ortland I, Hoppe J, Hummel FC, Gerloff C, Jaehde U, Jagodzinski A, Böger RH, Choe CU, Schwedhelm E. Oral supplementation with L-homoarginine in young volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1477-1485.
8. **Atzler D**, Cracowski JL, Cordts K, Böger RH, Humbert M, Schwedhelm E. Homoarginine predicts mortality in treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2016; 217:12-5.
9. **Atzler D**, Baum C, Ojeda F, Keller T, Cordts K, Schnabel RB, Choe CU, Lackner KJ, Münzel T, Böger RH, Blankenberg S, Schwedhelm E, Zeller T. Low Homoarginine Levels in the Prognosis of Patients With Acute Chest Pain. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e002565.

10. **Atzler D**, Appelbaum S, Cordts K, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T, Blankenberg S, Böger RH, Blettner M, Beutel ME, Pfeiffer N, Zeller T, Lackner KJ, Schwedhelm E. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(7):1231-7.
11. **Atzler D**, Gore MO, Ayers CR, Choe CU, Böger RH, de Lemos JA, McGuire DK, Schwedhelm E. Homoarginine and cardiovascular outcome in the population-based Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34:2501-7.
12. **Atzler D**, Schwedhelm E, Nauck M, Ittermann T, Böger RH, Friedrich N. Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the study of health in Pomerania. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52:1835-42.
13. Choe CU*, **Atzler D***, Wild PS, Carter AM, Böger RH, Ojeda F, Simova O, Stockebrand M, Lackner K, Nabuurs C, Marescau B, Streichert T, Müller C, Lüneburg N, De Deyn PP, Benndorf RA, Baldus S, Gerloff C, Blankenberg S, Heerschap A, Grant PJ, Magnus T, Zeller T, Isbrandt D, Schwedhelm E. Homoarginine levels are regulated by L-arginine:glycine amidinotransferase and affect stroke outcome: results from human and murine studies. *Circulation*. 2013; 128:1451-61. *geteilte Erstautorenschaft
14. **Atzler D**, Rosenberg M, Anderssohn M, Choe CU, Lutz M, Zugck C, Böger RH, Frey N, Schwedhelm E. Homoarginine-an independent marker of mortality in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 168:4907-9.
15. **Atzler D**, Mieth M, Maas R, Böger RH, Schwedhelm E. Stable isotope dilution assay for liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of L-homoarginine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011; 879:2294-8.

Originalarbeiten als Koautor

1. Aghdassi A, Schwedhelm E, **Atzler D**, Nauck M, Kühn JP, Kromrey ML, Völzke H, Felix SB, Dörr M, Ittermann T, Bahls M. The relationship between homoarginine and liver biomarkers: a combination of epidemiological and clinical studies. *Sci Rep*. 2023;13(1):5230.
2. van Os BW, Vos WG, Bosmans LA, van Tiel CM, Lith SC, den Toom MS, Beckers L, Levels JHM, van Wouw SAE, Zelcer N, Zaal EA, Berkers CR, van der Lest CHA, Helms JB, Weber C, **Atzler D**, de Winther MPJ, Baardman J, Lutgens E. Hyperlipidaemia elicits an atypical, T helper 1-like CD4+ T-cell response: a key role for very low-density lipoprotein. *Eur Heart J Open*. 2023;3(2):oead013.
3. Reiche ME, Poels K, Bosmans LA, Vos WG, Van Tiel CM, Gijbels MJJ, Aarts SABM, Den Toom M, Beckers L, Weber C, **Atzler D**, Rensen PCN, Kooijman S, Lutgens E. Adipocytes control haematopoiesis and inflammation through CD40 signaling. *Haematologica*. 2022. doi: 10.3324/haematol.2022.281482.
4. Kleist CJ, Choe CU, **Atzler D**, Schönhoff M, Böger R, Schwedhelm E, Wicha SG. Population kinetics of homoarginine and optimized supplementation for cardiovascular risk reduction. *Amino Acids*. 2022;54(6):889-896.
5. Bosmans LA, van Tiel CM, Aarts SABM, Willemsen L, Baardman J, van Os BW, den Toom M, Beckers L, Ahern DJ, Levels JHM, Jongejan A, Moerland PD, Verberk SGS, van den Bossche J, de Winther MMPJ, Weber C, **Atzler D**, Monaco C, Gerdes N, Shami A, Lutgens E. Myeloid CD40 deficiency reduces atherosclerosis by impairing macrophages' transition into a pro-inflammatory state. *Cardiovasc Res*. 2022:cvac084. doi: 10.1093/cvr/cvac084.
6. Yola IM, Moser C, Duncan MS, Schwedhelm E, **Atzler D**, Maas R, Hannemann J, Böger RH, Vasani RS, Xanthakis V. Associations of circulating dimethylarginines with the metabolic syndrome in the Framingham Offspring study. *PLoS One*. 2021;16(9):e0254577.
7. van Niekerk E, Botha Le Roux S, **Atzler D**, Schwedhelm E, Böger RH, van Rooyen JM, Moss SJ, Mels CMC. Blood pressure and nitric oxide synthesis capacity in physically active and inactive groups: the SABPA study. *J Hum Hypertens*. 2021;35(4):325-333.
8. Hackler E 3rd, Lew J, Gore MO, Ayers CR, **Atzler D**, Khera A, Rohatgi A, Lewis A, Neeland I, Omland T, de Lemos JA. Racial Differences in Cardiovascular Biomarkers in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e012729.
9. Bianchini M, Duchêne J, Santovito D, Schloss MJ, Evrard M, Winkels H, Aslani M, Mohanta SK, Horckmans M, Blanchet X, Lacy M, von Hundelshausen P, **Atzler D**, Habenicht A, Gerdes N, Pelisek J, Ng LG, Steffens S, Weber C, Megens RTA. PD-L1 expression on non-classical monocytes reveals their origin and immunoregulatory function. *Sci Immunol*. 2019;4(36).
10. Bollenbach A, Cordts K, Hanff E, **Atzler D**, Choe CU, Schwedhelm E, Tsikas D. Evidence by GC-MS that lysine is an arginase-catalyzed metabolite of homoarginine in vitro and in vivo in humans. *Anal Biochem*. 2019;577:59-66.

11. Centa M, Jin H, Hofste L, Hellberg S, Busch A, Baumgartner R, Verzaal NJ, Lind Enoksson S, Perisic Matic L, Boddul SV, **Atzler D**, Li DY, Sun C, Hansson GK, Ketelhuth DFJ, Hedin U, Wermeling F, Lutgens E, Binder CJ, Maegdesfessel L, Malin SG. Germinal Center-Derived Antibodies Promote Atherosclerosis Plaque Size and Stability. *Circulation*. 2019;139(21):2466-2482.
12. Döring Y, van der Vorst EPC, Duchene J, Jansen Y, Gencer S, Bidzhekov K, **Atzler D**, Santovito D, Rader DJ, Saleheen D, Weber C. CXCL12 Derived From Endothelial Cells Promotes Atherosclerosis to Drive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2019;139(10):1338-1340.
13. Cordts K, Grzybowski R, Lezius S, Lüneburg N, **Atzler D**, Neu A, Hornig S, Böger RH, Gerloff C, Magnus T, Thomalla G, Schwedhelm E, Grant PJ, Choe CU. Guanidino compound ratios are associated with stroke etiology, internal carotid artery stenosis and CHA₂DS₂-VASC score in three cross-sectional studies. *J Neurol Sci*. 2019;397:156-161.
14. Seijkens TTP, Poels K, Meiler S, van Tiel CM, Kusters PJH, Reiche M, **Atzler D**, Winkels H, Tjwa M, Poelman H, Slütter B, Kuiper J, Gijbels M, Kuivenhoven JA, Matic LP, Paulsson-Berne G, Hedin U, Hansson GK, Nicolaes GAF, Daemen MJAP, Weber C, Gerdes N, de Winther MPJ, Lutgens E. Deficiency of the T cell regulator Casitas B-cell lymphoma-B aggravates atherosclerosis by inducing CD8⁺ T cell-mediated macrophage death. *Eur Heart J*. 2019;40(4):372-382.
15. Niekamp C, **Atzler D**, Ojeda FM, Sinning CR, Lackner KJ, Böger RH, Munzel T, Beutel ME, Schmidtmann I, Pfeiffer N, Leuschner A, Blankenberg S, Wild PS, Zeller T, Schwedhelm E, Schnabel RB. Cross-Sectional Associations between Homoarginine, Intermediate Phenotypes, and Atrial Fibrillation in the Community-The Gutenberg Health Study. *Biomolecules*. 2018;8(3).
16. Baldassarri F, Schwedhelm E, **Atzler D**, Böger RH, Cordts K, Haller B, Pressler A, Müller S, Suchy C, Wachter R, Düngen HD, Hasenfuss G, Pieske B, Halle M, Edelmann F, Duvinage A. *Biomarkers*. 2018;23(6):540-550.
17. Seijkens TTP, van Tiel CM, Kusters PJH, **Atzler D**, Soehnlein O, Zarzycka B, Aarts SABM, Lameijer M, Gijbels MJ, Beckers L, den Toom M, Slütter B, Kuiper J, Duchene J, Aslani M, Megens RTA, van 't Veer C, Kooij G, Schrijver R, Hoeksema MA, Boon L, Fay F, Tang J, Baxter S, Jongejan A, Moerland PD, Vriend G, Bleijlevens B, Fisher EA, Duivenvoorden R, Gerdes N, de Winther MPJ, Nicolaes GA, Mulder WJM, Weber C and Lutgens E. Targeting CD40-Induced TRAF6 Signaling in Macrophages Reduces Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):527-542.
18. Schönhoff M, Weineck G, Hoppe J, Hornig S, Cordts K, **Atzler D**, Gerloff C, Böger R, Neu A, Schwedhelm E, Choe CU. Cognitive performance of 20 healthy humans supplemented with L-homoarginine for 4 weeks. *J Clin Neurosci*. 2018;50:237-241.
19. Kusters P, Seijkens T, Bürger C, Legein B, Winkels H, Gijbels M, Barthels C, Bennett R, Beckers L, **Atzler D**, Biessen E, Brocker T, Weber C, Gerdes N, Lutgens E. Constitutive CD40 Signaling in Dendritic Cells Limits Atherosclerosis by Provoking Inflammatory Bowel Disease and Ensuing Cholesterol Malabsorption. *Am J Pathol*. 2017;187(12):2912-2919.

20. Mels CMC, Schutte AE, Huisman HW, Smith W, Kruger R, van Rooyen JM, Schwedhelm E, **Atzler D**, Böger RH, Malan NT, Malan L. Asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine prospectively relates to carotid wall thickening in black men: the SABPA study. *Amino Acids*. 2017;49(11):1843-1853.
21. Xu X, Zhang P, Kwak D, Fassett J, Yue W, **Atzler D**, Hu X, Liu X, Wang H, Lu Z, Guo H, Schwedhelm E, Böger RH, Chen P, Chen Y. Cardiomyocyte dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 (DDAH1) plays an important role in attenuating ventricular hypertrophy and dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(5):55.
22. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Omland T, **Atzler D**, Gore MO, Neeland I, Berry JD, Khera A, Rohatgi A, de Lemos JA. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544-555.
23. Wirth J, **Atzler D**, di Giuseppe R, Cordts K, Menzel J, Böger RH, Boeing H, Weikert C, Schwedhelm E. Higher serum asymmetric dimethylarginine is related to higher risk of heart failure in the EPIC-Potsdam study. *Amino Acids*. 2017;49(1):173-182.
24. Schnabel RB, Maas R, Wang N, Yin X, Larson MG, Levy D, Ellinor PT, Lubitz SA, McManus DD, Magnani JW, **Atzler D**, Böger RH, Schwedhelm E, Vasan RS, Benjamin EJ. Asymmetric dimethylarginine, related arginine derivatives, and incident atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016;176:100-6.
25. Mels CM, Huisman HW, Smith W, Schutte R, Schwedhelm E, **Atzler D**, Böger RH, Ware LJ, Schutte AE. The relationship of nitric oxide synthesis capacity, oxidative stress, and albumin-to-creatinine ratio in black and white men: the SABPA study. *Age (Dordr)*. 2016;38(1):9.
26. Ittermann T, Bahls M, **Atzler D**, Friedrich N, Schwedhelm E, Böger RH, Felix SB, Völzke H, Dörr M. L-Arginine Derivatives Are Associated with the Hyperthyroid State in the General Population. *Thyroid*. 2016;26(2):212-8.
27. Baum C, Johannsen SS, Zeller T, **Atzler D**, Ojeda FM, Wild PS, Sinning CR, Lackner KJ, Gori T, Schwedhelm E, Böger RH, Blankenberg S, Münzel T, Schnabel RB; Gutenberg Health Study investigators. ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population. *Atherosclerosis*. 2016;244:149-56.
28. Ramuschkat M, Appelbaum S, **Atzler D**, Zeller T, Bauer C, Ojeda FM, Sinning CR, Hoffmann B, Lackner KJ, Böger RH, Wild PS, Münzel T, Blankenberg S, Schwedhelm E, Schnabel RB; Gutenberg Health Study Investigators. ADMA, subclinical changes and atrial fibrillation in the general population. *Int J Cardiol*. 2016;203:640-6.
29. Mels CMC, Loots I, Schwedhelm E, **Atzler D**, Böger RH, Schutte AE. Nitric oxide synthesis capacity, ambulatory blood pressure and end organ damage in a black and white population: the SABPA study. *Amino Acids*. 2016;48(3):801-810.
30. Cordts K, **Atzler D**, Qaderi V, Sydow K, Böger RH, Choe CU, Schwedhelm E. Measurement of homoarginine in human and mouse plasma by LC-MS/MS and ELISA: a comparison and a biological application. *Amino Acids*. 2015;47(9):2015-22.
31. Bahls M, Friedrich N, **Atzler D**, Felix SB, Nauck MA, Böger RH, Völzke H, Schwedhelm E, Dörr M. L-Arginine and SDMA Serum Concentrations Are Associated with Subclinical Atherosclerosis in the Study of Health in Pomerania (SHIP). *PLoS One*. 2015;10(6):e0131293.

32. Stockebrand M, Hornig S, Neu A, **Atzler D**, Cordts K, Böger RH, Isbrandt D, Schwedhelm E, Choe CU. Homoarginine supplementation improves blood glucose in diet-induced obese mice. *Amino Acids*. 2015;47(9):1921-9.
33. Kayacelebi AA, Langen J, Weigt-Usinger K, Chobanyan-Jürgens K, Mariotti F, Schneider JY, Rothmann S, Frölich JC, **Atzler D**, Choe CU, Schwedhelm E, Huneau JF, Lücke T, Tsikas D. Biosynthesis of homoarginine (hArg) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) from acutely and chronically administered free L-arginine in humans. *Amino Acids*. 2015;47(9):1893-908.
34. Schwedhelm E, Wallaschofski H, **Atzler D**, Dörr M, Nauck M, Völker U, Kroemer HK, Völzke H, Böger RH, Friedrich N. Incidence of all-cause and cardiovascular mortality predicted by symmetric dimethylarginine in the population-based study of health in pomerania. *PLoS One*. 2014;9(5):e96875.
35. Gore MO, Lüneburg N, Schwedhelm E, Ayers CR, Anderssohn M, Khera A, **Atzler D**, de Lemos JA, Grant PJ, McGuire DK, Böger RH. Symmetrical dimethylarginine predicts mortality in the general population: observations from the Dallas heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(11):2682-8.
36. Ghebremariam YT, Yamada K, Lee JC, Johnson CL, **Atzler D**, Anderssohn M, Agrawal R, Higgins JP, Patterson AJ, Böger RH, Cooke JP. FXR agonist INT-747 upregulates DDAH expression and enhances insulin sensitivity in high-salt fed Dahl rats. *PLoS One*. 2013;8(4):e60653.
37. Sydow K, Schmitz C, von Leitner EC, von Leitner R, Klinke A, **Atzler D**, Krebs C, Wieboldt H, Ehmke H, Schwedhelm E, Meinertz T, Blankenberg S, Böger RH, Magnus T, Baldus S, Wenzel U. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase1 is an organ-specific mediator of end organ damage in a murine model of hypertension. *PLoS One*. 2012;7(10):e48150.
38. Anderssohn M, Maass LM, Diemert A, Lüneburg N, **Atzler D**, Hecher K, Böger RH. Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161(2):152-6.
39. von Leitner EC, Klinke A, **Atzler D**, Slocum JL, Lund N, Kielstein JT, Maas R, Schmidt-Haupt R, Pekarova M, Hellwinkel O, Tsikas D, D'Alecy LG, Lau D, Willems S, Kubala L, Ehmke H, Meinertz T, Blankenberg S, Schwedhelm E, Gadegbeku CA, Böger RH, Baldus S, Sydow K. Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemoprotein myeloperoxidase. *Circulation*. 2011; 124:2735-45.
40. Schwedhelm E, Xanthakis V, Maas R, Sullivan LM, **Atzler D**, Lüneburg N, Glazer NL, Riederer U, Vasan RS, Böger RH. Plasma symmetric dimethylarginine reference limits from the Framingham offspring cohort. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(11):1907-10.
41. Hu X, **Atzler D**, Xu X, Zhang P, Guo H, Lu Z, Fassett J, Schwedhelm E, Böger RH, Bache RJ, Chen Y. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 is the critical enzyme for degrading the cardiovascular risk factor asymmetrical dimethylarginine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31:1540-6.
42. Böger RH, Endres HG, Schwedhelm E, Darius H, **Atzler D**, Lüneburg N, von Stritzky B, Maas R, Thiem U, Benndorf RA, Diehm C. Asymmetric dimethylarginine as an independent risk marker for mortality in ambulatory patients with peripheral arterial disease. *J Intern Med*. 2011;269(3):349-61.

43. Jacobi J, Maas R, Cardounel AJ, Arend M, Pope AJ, Cordasic N, Heusinger-Ribeiro J, **Atzler D**, Strobel J, Schwedhelm E, Böger RH, Hilgers KF. Dimethylarginine dimethylamino-hydrolase overexpression ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by lowering asymmetric dimethylarginine. *Am J Pathol*. 2010;176(5):2559-70.
44. Hu X, Xu X, Zhu G, **Atzler D**, Kimoto M, Chen J, Schwedhelm E, Lüneburg N, Böger RH, Zhang P, Chen Y. Vascular endothelial-specific dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1-deficient mice reveal that vascular endothelium plays an important role in removing asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2009; 120:2222-9.
45. Leypoldt F, Choe CU, Gelderblom M, von Leitner EC, **Atzler D**, Schwedhelm E, Gerloff C, Sydow K, Böger RH, Magnus T. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 transgenic mice are not protected from ischemic stroke. *PLoS One*. 2009;4(10):e7337.
46. Schulze F, Carter AM, Schwedhelm E, Ajjan R, Maas R, von Holten RA, **Atzler D**, Grant PJ, Böger RH. Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):518-23.
47. Schwedhelm E, von Leitner EC, **Atzler D**, Schmitz C, Jacobi J, Meinertz T, Münzel T, Baldus S, Cooke JP, Böger RH, Maas R, Sydow K. Extensive characterization of the human DDAH1 transgenic mice. *Pharmacol Res*. 2009;60(6):494-502.

Übersichtsartikel und Buchkapitel

1. Bonfiglio CA, Weber C, **Atzler D**, Lutgens E. Immunotherapy and cardiovascular diseases (CVD): novel avenues for immunotherapeutic approaches. *QJM*. 2021;hcab207. doi: 10.1093/qjmed/hcab207
2. Bosmans LA, Shami A, **Atzler D**, Weber C, Gonçalves I, Lutgens E. Glucocorticoid induced TNF receptor family-related protein (GITR) - A novel driver of atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2021;106884.
3. Gencer S, Lacy M, **Atzler D**, van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1629-1641.
4. Lutgens E, **Atzler D**, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3937-3946.
5. Nitz K, Lacy M, **Atzler D**. Amino Acids and Their Metabolism in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(3):319-330.
6. Lacy M, **Atzler D**, Liu R, de Winther M, Weber C, Lutgens E. Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. 2019;193:50-62.
7. **Atzler D**, de Winther MPJ. DARC matter(s) for inflammatory cells. *Cardiovasc Res*. 2018;114(2):e11-e13.
8. **Atzler D**, Schwedhelm E, Choe CU. L-Homoarginine and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18:83-8.
9. **Atzler D**, Schwedhelm E, Zeller T. Integrated genomics and metabolomics in nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:1467-74.
10. Choe CU, Schwedhelm E, **Atzler D**. L-Homoarginine and L-Arginine/Glycine Amidinotransferase in Stroke. Springer International Publishing Switzerland 2016 V.B. et al. (eds.). *Arginine in Clinical Nutrition*. Nutrition and Health.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Fachmentorat Prof. Dr. Thomas Gudermann, Prof. Dr. Annette Nicke und Prof. Dr. Jürgen Bernhagen. Vielen Dank für die Betreuung und Begleitung während meiner Habilitation.

Ich bin zutiefst dankbar über die vielen fruchtbaren Kooperationen und die großartige Zusammenarbeit mit den unterschiedlichsten Kollegen in den letzten Jahren. Der wissenschaftliche Austausch, die Liebe zu Homoarginin und der gemeinsame Spaß an der Forschung ist und bleibt mein größter Motivator. Vielen Dank an Edzard Schwedhelm, Thomas Eschenhagen, Craig Lygate, Martin Bahls, Nele Friedrich, Chi-un Choe, Tanja Zeller, Renate Schnabel, Darren McGuire, James de Lemos und den gesamten SFB1123.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Mentorin und Freundin Esther Lutgens und unsere Arbeitsgruppe sowie meine lieben Kollegen am IPEK; insbesondere danke ich Michael Lacy, Katrin Nitz, Cecilia Bonfiglio, Irem Avcilar Kücükgoze, Venetia Bazioti, Yuting Wu, Sigrid Unterlugauer, Yonara Marques, Roberta Migheli, Brigitte Stöger, Emanuel Putz, Yvonne Jansen, Floriana Farina, Remco Megens, Philipp von Hundelshausen und Donato Santovito.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Liebe Mama, lieber Papa, nur durch Euch ist die Vereinbarung von Familie und Wissenschaft überhaupt möglich, ich danke Euch so sehr für Eure Unterstützung. Meine lieben Brüder Christian, Bernhard und Martin, ihr seid seit jeher meine größten Supporter und Challenger, danke für genau die richtige Mischung aus alldem. Von Herzen danke ich meinen lieben Freunden für die vielen schönen Momente und die Leichtigkeit im Leben. Mein innigster Dank gilt meinen beiden Liebsten, Christian und Theo.

Verzeichnis der Fachpublikationen für die kumulative Habilitation

1. **Atzler D.** et al. Homoarginine-an independent marker of mortality in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 168:4907-9.
DOI: [10.1016/j.ijcard.2013.07.099](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.099)
2. Choe CU* & **Atzler D*** et al. Homoarginine levels are regulated by L-arginine:glycine amidinotransferase and affect stroke outcome: results from human and murine studies. *Circulation.* 2013; 128:1451-61. *geteilte Erstautorenschaft
DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580)
3. **Atzler D.** et al. Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the study of health in Pomerania. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52:1835-42
DOI: [10.1515/cclm-2014-0314](https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0314)
4. **Atzler D.** et al. Homoarginine and cardiovascular outcome in the population-based Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34:2501-7.
DOI: [10.1161/ATVBAHA.114.304398](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304398)
5. **Atzler D.** et al. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(7):1231-7.
DOI: [10.1515/cclm-2015-0785](https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0785)
6. **Atzler D.** et al. Low Homoarginine Levels in the Prognosis of Patients With Acute Chest Pain. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):e002565.
DOI: [10.1161/JAHA.115.002565](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002565)
7. **Atzler D.** et al. Homoarginine predicts mortality in treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2016; 217:12-5.
DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.04.161](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.161)
8. **Atzler D.** et al. Oral supplementation with L-homoarginine in young volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(6):1477-1485.
DOI: [10.1111/bcp.13068](https://doi.org/10.1111/bcp.13068)
9. **Atzler D.** et al. Dietary Supplementation with Homoarginine Preserves Cardiac Function in a Murine Model of Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *Circulation.* 2017;135(4):400-402.
DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025673](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025673)
10. Faller KME* & **Atzler D.*** et al. Impaired cardiac contractile function in AGAT knockout mice devoid of creatine is rescued by homoarginine but not creatine. *Cardiovasc Res.* 2018;114(3):417-430. *geteilte Erstautorenschaft
DOI: [10.1093/cvr/cvx242](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx242)
11. Bahls M & **Atzler D.*** et al. Low-Circulating Homoarginine is Associated with Dilatation and Decreased Function of the Left Ventricle in the General Population. *Biomolecules.* 2018;8(3). *geteilte Erstautorenschaft
DOI: [10.3390/biom8030063](https://doi.org/10.3390/biom8030063)
12. Nitz K & Lacy M et al., **Atzler D.** The amino acid homoarginine inhibits atherogenesis by modulating T-cell function. *Circ Res.* 2022; 131(8):701-712.
DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.122.321094](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321094)