

Forschungsbericht 2005

Institut für Klinische Pharmakologie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Klinische Pharmakologie

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13060, Fax +49 (0)391 67 13062
stefanie.bode-boeger@medizin.uni-magdeburg.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Stefanie M. Bode-Böger (geschäftsführende Direktorin)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Stefanie M. Bode-Böger
Fachärztin für Klinische Pharmakologie

3. Forschungsprofil

- Endogene Inhibitoren der NO-Synthese (ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin) und kardiovaskuläres Risiko
- ADMA als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor
- Ist die Dysfunktion der DDAH die primäre Ursache für erhöhte ADMA-Plasmakonzentration?
- Pharmakologische Beeinflussung von ADMA
- Einfluss von Arzneimitteln auf die Endothelfunktion
- Erfassung des oxidativen Stress in vivo
- Untersuchung zur Beeinflussung von Alterungsprozessen in Zellkulturen
- Entwicklung von analytischen Verfahren im Zusammenhang mit dem Metabolismus von ADMA und SDMA
- Entwicklung von analytischen Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Arzneistoffen und Metaboliten in biologischem Material
- Erfassung und Bewertung von UAW, Bewertung von Arzneistoffinteraktionen
- Definition therapeutischer Bereiche für eine blutspiegelorientierte Pharmakotherapie (therapeutisches Drug Monitoring, TDM), insbesondere für Antidepressiva und Neuroleptika

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Stefanie M. Bode-Böger

Förderer: Sonstige; 01.01.2004 - 01.07.2006

Beeinflussung von Alterungsprozessen

In Zellkulturen bewirkte Homocystein eine vermehrte Alterung der Zellen mit beschleunigter Telomerenverkürzung. Beide Effekte wurden durch Behandlung mit Catalase aufgehoben. Dies zeigt, dass in der Zelle ein variabler intrazellulärer Redoxstatus vorliegt.

Untersuchungen haben ergeben, dass Aspirin eine direkte endothelprotektive Wirkung hat, die unabhängig von der Hemmung der Thrombozytenfunktion auftritt. Aspirin induziert die endotheliale Expression von Ferritin und Hämoxxygenase-1. Diese antioxidativen Proteine

erhöhen die Resistenz des Endothels gegenüber oxidativem Stress.

Dies führte zu der Fragestellung:

Kann Aspirin die Zellalterung verhindern?

Projektleiter: Prof. Dr. Stefanie M. Bode-Böger

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Stefanie M. Bode-Böger

Förderer: Sonstige; 01.04.2002 - 31.03.2005

Endogene Inhibitoren der NO-Synthase und kardiovaskuläres Risiko

Die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) im Gefäßendothel spielt eine wichtige Rolle für die physiologischen Funktionen der Gefäßwand. NO bewirkt eine endothelabhängige Vasodilatation, es hemmt die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten, es hemmt Zellproliferation und Radikalbildung in der Gefäßwand. Die als "endotheliale Dysfunktion" bezeichnete Einschränkung der NO-vermittelten Vasodilatation bei Patienten mit Hypercholesterinämie und anderen kardiovaskulären Störungen lässt sich interessanterweise durch Gabe von L-Arginin (der biochemischen Vorstufe von NO) aufheben, obwohl die Plasmakonzentration von L-Arginin (50 - 100µM) deutlich über der Michaelis-Menten-Konstante der gereinigten NO-Synthase (2µM) liegt. Dieses als L-Arginin-Paradox bezeichnete Phänomen könnte durch das Vorhandensein eines endogenen Inhibitors der NO-Synthase zu erklären sein. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Stefanie M. Bode-Böger

Förderer: Bund; 01.08.2003 - 30.08.2006

Evaluation des biologischen Effekts des endogenen NO-Synthase Inhibitors asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) auf die cerebrale Gefäßstrombahn

In einer doppelt-blinden cross-over plazebo-kontrollierten klinischen Pilotstudie wird an 8 männlichen Probanden die Verträglichkeit von intravenösem ADMA und die Wirkung auf das zerebrale Gefäßsystem untersucht.

Projektleiter: Prof. Dr. Stefanie M. Bode-Böger

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Stefanie M. Bode-Böger

Förderer: Sonstige; 01.09.2002 - 31.12.2006

Untersuchung zur Beeinflussung der Endothelfunktion durch Arzneimittel

Bestimmung der Endothelfunktion nach Applikation von Arzneimitteln an Probanden und Patienten

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Kooperationen: Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Förderer: Sonstige; 01.06.2005 - 31.12.2007

Bestimmung von Nicotinsäure und zwei Metaboliten in Humanplasma

Nicotinsäure (Niaspan) ist ein etabliertes Medikament zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. Es wird im Menschen auf zwei Wegen metabolisiert: 1. Durch Konjugation mit Glyzin entsteht Nicotinursäure und 2. Nicotinsäure wird in Nicotinamid umgewandelt. Der Metabolismusweg 1 wird mit der sehr häufigen Nebenwirkung "Flush" in Verbindung gebracht, während Metabolismusweg 2 möglicherweise für lebertoxische Nebenwirkungen verantwortlich ist.

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Nicotinsäure und den zwei Hauptmetaboliten nach

Niaspan-Gabe am Patienten wird ein analytisches Verfahren zur Bestimmung dieser Substanzen aus Humanplasma benötigt. Wir entwickeln und validieren ein Bestimmungsverfahren, das auf Festphasenextraktion der drei zu bestimmenden Substanzen und anschließender Quantifizierung durch Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrischer Detektion (LC-MS) beruht.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Förderer: Haushalt; 01.12.2004 - 31.12.2006

Blutspiegelkontrolle von Levetiracetam

Das neuartige Antiepileptikum Levetiracetam (Keppra) wird in der Therapie von partiellen Anfällen als Mono- oder Zusatztherapie angewendet. Zur Optimierung der Therapie in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit ist eine regelmäßige Blutspiegelkontrolle bei den Patienten empfehlenswert. Im Rahmen des Projektes wird ein Verfahren zur Blutspiegelkontrolle mittels HPLC-UV entwickelt, wobei besonderes Augenmerk auf schnelle und preiswerte Ergebnisermittlung gelegt wird.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Förderer: Sonstige; 01.12.2004 - 31.12.2005

Einfluss von Probenahmesystemen auf ADMA-Spiegel

Erhöhte Blutspiegel von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) werden mit zunehmender Evidenz als Risikomarker für kardiovaskuläre Dysfunktion identifiziert. Insbesondere das Verhältnis der Spiegel von Arginin und ADMA ist relevant zur Feststellung eines erhöhten Risikos. Um die Qualität der Blutspiegelbestimmungen von Arginin und ADMA zu erhöhen, wird im Rahmen dieses Projekts untersucht, inwieweit sich verschiedene Probenahmesysteme (z.B. Zusatz von EDTA, Heparin oder Zitrat als Antikoagulant in den Probenahmeröhrchen) sich auf die gewonnenen Ergebnisse auswirkt.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Förderer: Sonstige; 01.06.2005 - 31.12.2007

Optimierung der Bestimmungsmethode von ADMA Blutspiegeln

Erhöhte Konzentrationen der Aminosäure asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) im Blutplasma von Patienten kann als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen betrachtet werden. Zur Identifizierung eines solchen Risikos und zur Kontrolle von Therapieansätzen ist eine schnelle und präzise Bestimmung der ADMA Konzentration, zusammen mit den verwandten Parametern Konzentration von Arginin und symmetrischem Dimethylarginin (SDMA), notwendig. Ziel des Projekts ist es, die Analytik im Sinne einfacherer Probenvorbereitung, schnellerer und spezifischerer Messung und Übertragbarkeit auf neue Matrices wie Urin und Zellkulturmedium zu optimieren.

Projektleiter: Sylvia Postel
Projektbearbeiter: Sylvia Postel, Dr. Uwe Tröger
Kooperationen: Intensivtherapiestationen (Chirurgie, Anästhesie, Herz-Thorax-Chirurgie), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (KGHI), Klinik für Neurologie (KNEU), Klinik für Nephrologie (KNEP), Klinik für

Psychiatrie, Psychotherapie und psychosomatische Medizin (KPSY),
Orthopädische Universitätsklinik (KORT), Universitätsklinik für
Dermatologie (KHAU)

Förderer: Sonstige; 01.01.2003 - 31.12.2006

Qualitätssicherung und Kostenoptimierung der Pharmakotherapie durch klinisch-pharmakologische Stationsvisiten

Falsche Arzneistoffkombinationen, Nichtbeachtung der individuellen Patientenkonstitution und Kontraindikationen bei der Verordnung bestimmter Pharmaka generieren neben einem ungünstigen klinischen Outcome auch zusätzliche Kosten. Diese beinhalten vor allem Kosten durch Anfall längerer Liegezeiten und Therapie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ziele des Projektes sind eine Qualitätsverbesserung und Kostenreduktion der Pharmakotherapie durch Evaluation und Optimierung mittels regelmäßiger klinisch-pharmakologischer Arzneimittelvisiten auf mehreren Normal-Stationen (Dermatologie, Neurologie, Nephrologie, Psychiatrie, Gastroenterologie, Orthopädie) als auch auf intensivtherapeutischen Stationen eines Universitätsklinikums.

Projektleiter: Dr. Fortunato Scalera

Kooperationen: Klinik für Nephrologie

Förderer: Sonstige; 01.11.2004 - 31.12.2006

Der Einfluss von Erythropoietin und Darbepoetin alfa auf Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) in Endothelzellen

Erythropoietin (EPO) wird zur Behandlung von Patienten mit Anämie unterschiedlichster Ätiologie eingesetzt. Darbepoetin alfa (NESP) unterscheidet sich im Kohlenhydratanteil vom EPO und besitzt eine längere Halbwertszeit. Die chronische Verabreichung von EPO verursacht in Menschen und in Tieren mit chronischer Niereninsuffizienz häufig eine Hypertonie. Der Mechanismus ist noch ungeklärt. Wir konnten zeigen, dass EPO zu einer gestörten Balance von endothelialen vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Faktoren führt, und dabei vasokonstriktorisch wirkt. Andere Arbeitsgruppen fanden, dass EPO die eNOS Expression und die NO-Synthese hemmt. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der NO-Synthase und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Akkumulation von ADMA ist mit verminderter Bioverfügbarkeit von NO und steigender Bildung von Superoxidradikalen verbunden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Uwe Tröger

Projektbearbeiter: Dr. Uwe Tröger

Kooperationen: PD Dr. Westphal, Prof. Luley Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Förderer: Sonstige; 01.09.2005 - 30.12.2006

Pharmakokinetische Berechnungen von NIASPAN(R) bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialysepflicht

Ziel der geplanten Studie ist es, die Plasmakonzentrationen einer retardierten Nikotinsäure-Formulierung in dyslipidämischen Patienten mit Niereninsuffizienz in Abhängigkeit der unterschiedlicher Schweregrade der Nieren-Insuffizienz (einschließlich Dialyse) zu überprüfen. Aus den Meßdaten sollen alle relevanten pharmakokinetischen Parameter berechnet.

Projektleiter: Dr. Uwe Tröger

Projektbearbeiter: Dr. Uwe Tröger, PD Dr. Gerd Treiber

Kooperationen: Institut für Humangenetik, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Förderer: Sonstige; 01.10.2005 - 30.06.2007

Stereoselektive Pharmakokinetik und CYP2C19-Genotypisierung - Prädiktoren des Therapieerfolges einer Omeprazol-Therapie bei Patienten mit GERD? - Pilotstudie

In der Studie soll geklärt werden, ob eine optimierte individuelle Dosierung des Protonenpumpenhemmers anhand des CYP2C19 Genotyps zu einem besseren pharmakodynamischen Effekt (pH-metrische Säuresuppression) führt. Dieser Surrogatparameter hat sich in vielen Studien als prädiktiv für den klinischen Erfolg (Heilung der Refluxösophagitis) erwiesen. Durch den Vergleich einer Kontrollgruppe (einheitliche Dosierung) gegen die Interventionsgruppe mit den zwei wesentlichen genotypischen Populationen (PM hetEM erhalten die Standarddosis, homEM erhalten die erhöhte Dosis) sollen darüber hinaus der CYP2C19-Genotyp und der Phänotyp (Pharmakokinetik) der Omeprazol Metabolisierung auf Kongruenz in ihrer Aussagekraft überprüft werden. Diese Fragestellungen sollen nach 14-tägiger Therapiedauer untersucht werden.

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in internationalen Zeitschriften

Bode-Böger, Stefanie M.; Kojda, G. (ext.)

Organic nitrates in cardiovascular disease.

In: Cell. Mol. Biol. 51(2005), Nr. 3, S. 307 - 320

[Imp.fact.: 0.873]

Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Taeger, M. (ext.); Schroeder, H. (ext.); Scalera, Fortunato

Aspirin reduces endothelial cell senescence.

In: Biochem. Biophys. Res. Commun. 334(2005), Nr. 4, S. 1226 - 1232

[Imp.fact.: 2.904]

Bode-Böger, Stefanie M.; Scalera, Fortunato; Martens-Lobenhoffer, Jens

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) accelerates cell senescence.

In: Vasc. Med. 10(2005), Suppl. 1, S. S65 - S71

[Imp.fact.: 1.533]

Fliser, D. (ext.); Kronenberg, F. (ext.); Kielstein, J. (ext.); Morath, C. (ext.); Bode-Böger, Stefanie M.; Haller, H. (ext.); Ritz, E. (ext.)

Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease : the Mild to Moderate Kidney Disease Study.

In: J. Am. Soc. Nephrol. 16(2005), Nr. 8, S. 2456 - 2461

[Imp.fact.: 6.644]

Kielstein, J. (ext.); Bode-Böger, Stefanie M.; Hesse, G. (ext.); Martens-Lobenhoffer,

Jens; Takacs, A. (ext.); Fliser, D. (ext.); Hoepfer, M. (ext.)

Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension.

In: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25(2005), Nr. 7, S. 1414 - 1418

[Imp.fact.: 7.432]

Lorenz, Peter; Zeh, M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Schmidt, H. (ext.); Wolf, Gerald; Horn, Thomas

Natural and newly synthesized hydroxy-1-aryl-isochromans : a class of potential antioxidants and radical scavengers.

In: Free Radic. Res. 39(2005), Nr. 5, S. 535 - 545

[Imp.fact.: 2.744]

Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.

Determination of levetiracetam in human plasma with minimal sample pretreatment.

In: J. Chromatogr. B 819(2005), Nr. 1, S. 197 - 200

[Imp.fact.: 2.176]

Martens-Lobenhoffer, Jens; Westphal, Sabine; Awiszus, Friedemann; Bode-Böger, Stefanie M.; Luley, Claus

Determination of asymmetric dimethylarginine : liquid chromatography-mass spectrometry or ELISA?.

In: Clin. Chem. 51(2005), Nr. 11, S. 2188 - 2189

[Imp.fact.: 6.501]

Meyer, Frank; Ridwelski, K. (ext.); Gebauer, Thomas; Grote, Reinhard; Martens-Lobenhoffer, Jens; Lippert, Hans

Pharmacokinetics of the antineoplastic drug mitomycin C in regional chemotherapy using the aortic stop flow technique in advanced pancreatic carcinoma.

In: Chemotherapy 51(2005), Nr. 1, S. 1 - 8

[Imp.fact.: 1.248]

Scalera, Fortunato; Kielstein, J. (ext.); Martens-Lobenhoffer, Jens; Postel, Sylvia; Taeger, M. (ext.); Bode-Böger, Stefanie M.

Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells : role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase.

In: J. Am. Soc. Nephrol. 16(2005), Nr. 4, S. 892 - 898

[Imp.fact.: 6.644]

Tröger, Uwe; Lins, Hartmut; Scherrmann, J.M. (ext.); Wallesch, Claus Werner; Bode-Böger, Stefanie M.

Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier.

In: BMJ 331(2005), Nr. 7517, S. 613

[Imp.fact.: 7.038]

Ulrich, Sven

Assay of olanzapine in human plasma by a rapid and sensitive gas chromatography-nitrogen phosphorus selective detection (GC-NPD) method : validation and comparison with high-

performance liquid chromatography-coulometric detection.

In: Ther. Drug Monit. 27(2005), Nr. 4, S. 463 - 468

[Imp.fact.: 2.798]

Ulrich, Sven; Sandmann, U. (ext.); Genz, A. (ext.)

Serum concentrations of haloperidol pyridinium metabolites and the relationship with tardive dyskinesia and parkinsonism : a cross-section study in psychiatric patients.

In: Pharmacopsychiatry 38(2005), Nr. 4, S. 171 - 177

[Imp.fact.: 2.089]

Originalartikel in nationalen Zeitschriften

Bode-Böger, Stefanie M.

Einfluss von L-Arginin auf die Arterioskleroseentwicklung : Was ist therapeutisch gesichert?.

In: Dtsch. Med. Wochenschr. 130(2005), Nr. 11, S. 593 - 598

[Imp.fact.: 0.552]

Postel, Sylvia; Bode-Böger, Stefanie M.

Erfassung von Aspekten der Arzneimittelsicherheit in der Apotheke - Fakt oder Fiktion?.

In: Apothekenmagazin 23(2005), Nr. 4, S. 72 - 78

Artikel in Fachzeitschriften der Industrie, Gesellschaften und Verbände

Bode-Böger, Stefanie M.

1. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, Stuttgart, 19. - 20.04.2005.

In: Ärztebl. Sachsen-Anhalt 16(2005), Nr. 7, S. 31 - 32