

# **Forschungsbericht 2007**

**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-Synthase (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; 01.01.2006 - 31.12.2007

### **SDMA - ein neuer endogener Marker für Nierenfunktionseinschränkungen**

Bei Niereninsuffizienz ist häufig eine Dosisanpassung der Arzneistoffe erforderlich, gerade bei älteren Menschen. Deshalb ist die Bestimmung der Nierenfunktion in der klinischen Medizin von großer Bedeutung. Die Diagnose der Nierenfunktionseinschränkung wird dadurch erschwert, dass reliable Marker der glomerulären Filtrationsrate (GFR) fehlen. Der Goldstandard, eine Insulin Clearance, ist aufwändig und teuer. In der klinischen Praxis wird deshalb Serum-Kreatinin bestimmt. Schätzungen der Kreatinin Clearance mittels Cockcroft-Gault zeigen beträchtliche interindividuelle Variabilität verbunden mit Muskelmasse, Proteinzufuhr, Alter und Geschlecht. Das Strukturisomer des kardiovaskulären Risikofaktors ADMA, SDMA, wird streng renal eliminiert. In mehreren Studien konnte bislang gezeigt werden, dass der Plasma-SDMA-Spiegel sehr gut mit der geschätzten GFR korreliert. ... [mehr](#)

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

**Projektbearbeiter:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Förderer:** Sonstige; 01.12.2007 - 31.12.2010

**Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) als Nierenfunktionsparameter**

Im klinischen Umfeld wird heutzutage die Nierenfunktion anhand des Serum-Kreatinin-Spiegels (z.B. nach der Formel von Cockcroft und Gault) abgeschätzt. Kreatinin wird hauptsächlich im Muskelgewebe in weitgehend gleichmäßiger Rate gebildet und über die Nieren ausgeschieden. Allerdings kann durch unterschiedliche Muskelmassen der verschiedenen Patienten, durch Nahrungs- und Arzneimitteleinflüsse und durch exzessive körperliche Belastung der Kreatininspiegel und damit die Nierenfunktionsabschätzung verfälscht werden. Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) ist ein potentiell besser geeigneter Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion als Kreatinin. SDMA wird im Körper im Verlauf der Proteinsynthese durch Methylierungsprozesse an in Proteine gebundene Argininreste gebildet. Beim Proteinabbau werden diese methylierten Argininreste in Form von SDMA freigesetzt. ... [mehr](#)

---

**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:** Sonstige; 02.05.2007 - 31.12.2009

**Bestimmung von Ornithin in biologischen Flüssigkeiten zur Charakterisierung des Harnstoffzyklus**

Die basische Aminosäure Ornithin ist ein wichtiges Zwischenprodukt im biologisch fundamentalen Harnstoffzyklus. Sie wird aus Arginin gebildet, kann aber über mehrere Zwischenstufen selbst wiederum Arginin bilden. Des weiteren ist sie die Quelle für die Aminosäuren Prolin und Glutamat und ist daher in vielfältige biologische Abläufe eingebunden. Im Rahmen dieses Projekts wird ein schnelles und spezifisches Messverfahren zur quantitativen Bestimmung von Ornithin in verschiedenen biologischen Flüssigkeiten wie Blutplasma oder Zellkulturmedium entwickelt. Hierbei kommt Flüssigchromatographie in Verbindung mit Tandem-Massenspektrometrie und isotopenmarkiertem internen Standard zum Einsatz. Mithilfe dieses Verfahrens werden die Auswirkungen von Arginingabe auf die Ornithin Konzentration im Blutplasma sowie die Ornithinbildung unter verschiedenen Wachstumsbedingungen (z.B. ... [mehr](#)

---

**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:** Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

**Projektbearbeiter:** Dr. Uwe Tröger, Ines Reiche

**Förderer:** Sonstige; 01.02.2007 - 31.12.2009

#### **Stereoselektive Bestimmungsmethode von Omeprazol und zwei Metaboliten**

Der Protonenpumpenhemmer Omeprazol wird sowohl als Racemat der R- und S-Enantiomeren verwendet wie auch neuerdings in der enantiomerenreinen S-Form. Die beiden Enantiomeren unterliegen unterschiedlichen Metabolisierungswegen, wobei das S-Enantiomer bevorzugt von Cytochrom P450-3A4 zum achiralen Omeprazol-Sulfon und das R-Enantiomer bevorzugt von Cytochrom P450-2C19 zu R-5-Hydroxy-Omeprazol metabolisiert wird. Durch die nicht vollständige Stereospezifität der Enzyme entsteht des weiteren eine geringe Menge an S-5-Hydroxy-Omeprazol. Durch diese stereospezifische Metabolisierung ist Omeprazol auch als Testsubstanz für die Phänotypisierung von Patienten bezüglich der Aktivität der beiden Schlüsselenzyme Cytochrom P450 3A4 und 2C19 geeignet. Im Rahmen des Projekts wird ein stereoselektives Analysenverfahren zur simultanen quantitativen Bestimmung von Omeprazol und seinen beiden Hauptmetaboliten Omeprazol-Sulfon und 5-Hydroxy-Omeprazol entwickelt und im Rahmen einer Probandenstudie zur Phänotypisierung verwendet. ... [mehr](#)

---

**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 - 31.12.2007

#### **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 - 31.12.2008

#### **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. Fortunato Scalera  
**Projektbearbeiter:** Eva Flick  
**Kooperationen:** Institut für Experimentelle Innere Medizin, Institut für Pharmakologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
**Förderer:** Sonstige; 01.01.2006 - 31.12.2008

#### **Der Einfluss von L-Arginin auf den Alterungsprozess in Endothelzellen**

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein intrinsischer altersbezogener Prozess. Epidemiologische Daten unterstützen die Idee, dass eher die Umstände des älter werdenden Körpers zur Entwicklung von Atherosklerose führen, als das Alter des erkrankten Gefäßes. Dieses würde bedeuten, dass vaskuläres Altern ein reversibler Prozess ist und die Möglichkeit einer verjüngenden Therapie für die Protektion kardiovaskulärer Erkrankungen des älteren Menschen besteht. Wir und andere Arbeitsgruppen haben kürzlich zeigen können, dass entweder asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als kompetitiver Inhibitor der NO-Synthase oder Homocystein den Alterungsprozess in Endothelzellen beschleunigt, wahrscheinlich über eine gesteigerte Sauerstoffradikalfreisetzung durch die inhibierte NO-Freisetzung. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Dr. Fortunato Scalera  
**Kooperationen:** Institut für Experimentelle Innere Medizin  
**Förderer:** Sonstige; 01.06.2007 - 31.12.2008

#### **Der Einfluss von Telmisartan auf das NO-ADMA System während der Endothelzellalterung**

Altern ist ein unabhängiger bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen. Senescente vaskuläre Zellen weisen charakteristische Veränderungen auf, welche zur Entstehung oder Progression der Atherosklerosis beitragen könnten. Die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), ein antiarteriosklerotisches Molekül, nimmt in seneszenten Endothelzellen ab, während der kardiovaskuläre Risikofaktor asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), ein endogener kompetitiver Inhibitor der NO-Synthase, und der oxidative Stress zunehmen.

Telmisartan, ein hochlipophiler Angiotensin II Typ 1 (AT1) Rezeptorantagonist, aktiviert auch den Peroxisomen-Proliferator aktivierten Rezeptor gamma (PPARgamma), dessen Signalwirkung das NO-System beeinflusst. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Dr. Uwe Tröger  
**Projektbearbeiter:** Dr. Uwe Tröger, Klaus Mönkemüller, Ines Reiche  
**Kooperationen:** Institut für Humangenetik, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (KGHI)  
**Förderer:** Sonstige; 01.10.2005 - 31.03.2008

#### **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 begutachteten internationalen Zeitschriften***

**Bode-Böger, Stefanie M. ; Scalera, Fortunato; Ignarro, Louis J.**

The L-arginine paradox - importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio

In: Pharmacology & therapeutics: the journal of the international encyclopedia of pharmacology and therapeutics.

- Oxford [u.a.]: Pergamon Press, Bd. 114.2007, 3, S. 295-306; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 8.657]

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

Chromatographic-mass spectrometric methods for the quantification of L-arginine and its methylated metabolites in biological fluids

In: Journal of chromatography / B. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 851.2007, 1/2, S. 30-41; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 2.647]

**Martens-Lobenhoffer, Jens; Postel, Sylvia; Tröger, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.**

Determination of ornithine in human plasma by hydrophilic interaction chromatography-tandem mass spectrometry

In: Journal of chromatography / B. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 855.2007, 2, S. 271-275; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 2.647]

**Martens-Lobenhoffer, Jens; Reiche, Ines; Tröger, Uwe; Mönkemüller, Klaus; Malfertheiner, Peter; Bode-Böger, Stefanie M.**

Enantioselective quantification of omeprazole and its main metabolites in human serum by chiral HPLC-atmospheric pressure photoionization tandem mass spectrometry

In: Journal of chromatography / B. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 857.2007, 2, S. 301-307; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 2.647]

**Martens-Lobenhoffer, Jens; Sulyok, Endre; Czeiter, Endre; Büki, Andras; Kohl, Jana; Firsching, Raimund; Tröger, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.**

Determination of cerebrospinal fluid concentrations of arginine and dimethylarginines in patients with subarachnoid haemorrhage

In: Journal of neuroscience methods. - Amsterdam: Elsevier; North-Holland Biomed. Press, Bd. 164.2007, 1, S. 155-160; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 2.243]

**Surdacki, Andrzej; Martens-Lobenhoffer, Jens; Wloch, Alicja; Marewicz, Ewa; Rakowski, Tomasz; Wieczorek-Surdacka, Ewa; Dubiel, Jacek S. ; Pryjma, Juliusz; Bode-Böger, Stefanie M.**

Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis

In: Arthritis & rheumatism: an official journal of the American College of Rheumatology. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 56.2007, 3, S. 809-819; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 7.751]

**Surdacki, Andrzej; Stochmal, Ewa; Szurkowska, Magdalena; Bode-Böger, Stefanie M. ; Martens-Lobenhoffer, Jens; Stochmal, Anna; Klecha, Artur; Kawecka-Jaszcz, Kalina; Dubiel, Jacek S. ; Huszno, Bohdan; Szybiński, Zbigniew**

Nontraditional atherosclerotic risk factors and extent of coronary atherosclerosis in patients with combined impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance

In: Metabolism: clinical and experimental. - Orlando, Fla. : Elsevier, Bd. 56.2007, 1, S. 77-86; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 2.497]

**Vida, Gabriella; Sulyok, Endre; Ertl, Tibor; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.**

Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period

In: Neonatology: fetal and neonatal research. - Basel: Karger, Bd. 92.2007, 1, S. 8-13; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 1.681]

**Walter, Sven; Kuchenbecker, Jörn; Banditt, Peter; Bode-Böger, Stefanie M. ; Behrens-Baumann, Wolfgang**

Concentration of moxifloxacin in serum and human aqueous humor following a single 400 mg oral dose.

Correspondence

In: Journal of cataract and refractive surgery. - New York, NY: Elsevier, Bd. 33.2007, 3, S. 553-555; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 2.285]

**Wieczorek-Surdacka, Ewa; Surdacki, Andrzej; Bode-Böger, Stefanie M. ; Schubert, Bibianne; Sulowicz, Wladystaw**

Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine in a patient with Gordon syndrome

In: Nephrology, dialysis, transplantation: NDT; official publication of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 22.2007, 1, S. 268-271; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 3.154]

**Artikel in Fachzeitschriften der Industrie, Gesellschaften, Verbände etc.**

**Tröger, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.**

Schlusswort zu dem Beitrag Stellenwert von Neuraminidase-Hemmern in der Prophylaxe und Therapie der Influenza von Uwe Tröger, Stefanie M. Bode-Böger

In: Deutsches Ärzteblatt <Köln> / A. Ausgabe A, Praxis-Ausgabe: niedergelassene Ärzte. - Köln: Dt. Ärzte-Verl., Bd. 104.2007, 14, S. 966; [Link unter URL](#)