

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; 01.03.2008 - 31.12.2010

Einfluss einer Stent-Implantation auf die ADMA-Konzentration bei Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen

Die Konzentration von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), einem endogenen Inhibitor der NO-Synthase, ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhöht. Der mögliche Beitrag einer perkutanen koronaren Intervention mit Stent-Implantation auf die ADMA-Spiegel bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bislang noch nicht untersucht worden. In Kooperation mit Herrn Prof. Dr. E. Sulyok, Universität Pecs, Ungarn, ist geplant, bei 30 Patienten ADMA im Verlauf nach einer Stent-Implantation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen.

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. SDMA wird nicht enzymatisch abgebaut sondern wird ausschließlich über die Niere eliminiert. Da SDMA keine weitere Quelle als die Proteinmethylierung besitzt, wird es in sehr gleichmäßiger Rate gebildet. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wird die SDMA Blutplasmakonzentration mithilfe von Flüssigchromatographie und Tandem-Massenspektrometrie bestimmt. Im Rahmen dieses Projekts soll die Eignung von SDMA als Nierenfunktionsparameter an verschiedenen Patientengruppen evaluiert werden.

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

Projektbearbeiter: Dr. Fortunato Scalera

Kooperationen: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR)

Förderer: Sonstige; 01.12.2008 - 31.12.2010

Telomerenlänge und asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) in kardiovaskulären Erkrankungen

Altern ist ein unabhängiger bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen. Es konnte gezeigt werden, dass die Telomerenlänge im Blut zirkulierender Leukozyten das biologische Altern der Gefäßwand widerspiegelt.

Telomere bestehen aus einem nicht-nukleosomalen DNA/Protein Komplex und bilden die Enden der Chromosomen. Sie erfüllen wichtige Funktionen bei der Konservierung der genomischen Integrität und in der Mechanik der Zellteilung. Mit jeder Zellteilung werden die Telomere verkürzt. Unterschreiten die Telomere eine kritische Länge, kann sich die Zelle nicht mehr weiter teilen. Dieser Verlust der Telomerintegrität stellt nach heutiger Ansicht den Trigger für das Seneszenzprogramm dar. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid Synthase, und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Wir haben kürzlich gezeigt, dass ADMA den Prozess der Telomerenverkürzung in kultivierten humanen Endothelzellen beschleunigt. Es wäre also möglich, dass eine Erhöhung der ADMA-Konzentration zur Kürzung der Telomerenlänge bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt. In diesem Projekt wird der Frage nachgegangen, ob eine Korrelation zwischen Telomerenlänge und ADMA-Konzentration bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen besteht

Projektleiter: PD Dr. Andreas Goette

Förderer: Bund; 01.10.2004 - 30.08.2009

ANTIPAF Studie

Randomisierte, plazebo-kontrollierte doppelblind Studie zum Einsatz von Angiotensin II Typ 1 Rezeptorantagonisten (Olmesartan) zur Reduktion von Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Durchführung der Studie erfolgt im Rahmen des BMBF Kompetenznetzes Vorhofflimmern.

Projektleiter: PD Dr. Andreas Goette

Förderer: Industrie; 14.10.2007 - 14.01.2010

CREATIVE AF Studie

Multizentrische, randomisierte, doppelblind Studie zum Nachweis der Wirkung von Irbesartan auf zirkulierende Adhäsionsmoleküle und Parameter des oxidativen Stresses.

Ein positives Studienergebnis würde belegen, dass die Behandlung mit Angiotensin Rezeptorblocker die Entwicklung von Vorhoffthromben bei Vorhofflimmern reduziert.

Projektleiter: PD Dr. Andreas Goette
Förderer: Bund; 01.10.2005 - 30.05.2010

Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Initial wurde das AFNET und das vorliegende Projekt im Jahr 2003 begonnen.

Erhebungen epidemiologischer Daten im Gebiet Sachsen-Anhalt innerhalb eines bundesweiten Registers im Rahmen des BMBF Kompetenznetzes Vorhofflimmern. Hierbei werden vor allen Dingen regionale Unterschiede in der Diagnostik und Therapie erfasst und in Relation zu möglichen Komplikationen gesetzt.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Kooperationen: PD Dr. J.T. Kielstein
Förderer: Sonstige; 01.05.2008 - 31.12.2010

Bestimmung von Daptomycin in Blutplasma von dialysepflichtigen Patienten

Daptomycin ist ein Antibiotikum der neuen Klasse der cyclischen Lipopetide mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen Gram-positive Bakterien. Es ist wirksam gegen multiresistente Bakterienstämme wie Vancomycin-resistente Enterokokken oder Methicillin-resistente Staphylococcus aureus. Wenig ist bisher bekannt über die pharmakokinetischen Parameter von Daptomycin bei Patienten mit dialysepflichtigen Nieren und/oder Multiorganversagen, wie sie in Intensivstationen häufig vorkommen.

Im Rahmen dieses Projekts sollen die pharmakokinetischen Profile von Daptomycin bei dialysepflichtigen Patienten, die eine antibiotische Therapie mit Daptomycin erhalten, erstellt werden. Die Bestimmung von Daptomycin in Plasmaproben erfolgt durch ein von uns entwickeltes und publiziertes Verfahren (1).

(1) J. Martens-Lobenhoffer, J.T. Kielstein, C. Oye, S.M. Bode-Böger, J. Chromatogr. B 875 (2008) 546

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 isopenmarkiertem 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. unter oxidativem Stress) von Endothelzellen in Zellkulturen untersucht.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer
Förderer: Sonstige; 01.01.2008 - 31.05.2009

Bestimmung von Ornithin-Laktam in Humanplasma

Humanplasma

Die Aminosäure Ornithin spielt eine wichtige Rolle im Harnstoffzyklus. Im Urin von Patienten, die an Ornithin Abbaustörungen litten, wurde schon in den siebziger Jahre neben stark erhöhten Ornithin-Spiegeln ein ungewöhnlicher zusätzlicher Metabolit entdeckt, der anschließend als Ornithin-Laktam identifiziert werden konnte. In gesunden Probanden konnte Ornithin-Laktam zu der Zeit allerdings nicht nachgewiesen werden. Ziel dieses Projekts ist es, Ornithin-Lactam im Plasma von gesunden Probanden nachzuweisen und zu quantifizieren. Dazu wird von uns ein empfindliches Nachweisverfahren auf der Basis von HPLC-MS/MS entwickelt und validiert. Die erhaltenen Daten der Ornithin-Laktam-Spiegel werden auf ihren Zusammenhang bezüglich der Nierenfunktion, des Ornithin-Spiegels und weiterer klinisch-chemischer Parameter untersucht.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Kooperationen: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR)

Förderer: Sonstige; 01.01.2008 - 31.12.2010

Bestimmung von SDMA und ADMA als Prediktoren des klinischen Verlaufs nach Reanimation

Die beiden Metabolite der Aminosäure Arginin, symmetrisches und asymmetrisches Dimethylarginin, SDMA und ADMA, sind in der kardiovaskulären Forschung als unabhängige Parameter für die Vorhersage verschiedener Krankheitsbilder bekannt. Der SDMA-Plasmaspiegel bildet sehr empfindlich die glomeruläre Filtrationsrate ab und kann daher zur frühzeitigen Erkennung von einer sich verschlechternden Nierenfunktion herangezogen werden. Erhöhte ADMA-Spiegel sind als Marker für eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt und können die Wahrscheinlichkeit von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen vorhersagen.

Im Rahmen dieses Projekts sollen die Plasmaspiegel von SDMA und ADMA im Plasma von Patienten verfolgt werden, die nach Herz-Kreislauf Stillstand reanimiert worden sind. Ziel der Untersuchungen ist, ob SDMA und ADMA die Schwere und den Endpunkt des klinischen Verlaufs vorhersagen können.

Die Bestimmung von SDMA und ADMA in Plasmaproben wird in unserem Institut nach einem von uns entwickelten und publizierten(1) Verfahren durchgeführt. Die Untersuchung erfolgt in Kooperation mit Herrn PD Dr. Götte, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Projektbearbeiter: Christin Dautz

Förderer: Sonstige; 01.06.2009 - 30.06.2011

Bestimmung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP)

Zyklisches Guanosinmonophosphat (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) ist ein wichtiger Sekundärbotenstoff in biologischen Systemen. Es wird durch die Enzymfamilie der Guanylatzyklen synthetisiert, wobei diese in ihrer Aktivität durch Botenstoffe wie Peptidliganden oder Stickstoffmonoxid (NO) gesteuert werden. Wesentliche biologische Funktionen wie die Schaltung von Ionenkanälen oder die Aktivierung von Enzym-Kinasen werden durch cGMP gesteuert. Die Aktivität von cGMP wird durch seine Umwandlung in Guanosinmonophosphat durch Phosphodiesterasen gesteuert. Therapeutische Eingriffe in diesen Ablauf werden z.B. durch den Einsatz von Phosphodiesterasehemmern wie Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen Hypertonie ermöglicht.

Im Rahmen dieses Projekts soll ein zuverlässiges und sensitives Messverfahren für cGMP auf der Basis von Flüssigchromatographie gekoppelt an Tandem Massenspektrometrie (LC-MS/MS) entwickelt werden. Dazu soll ein mit stabilen Isotopen markiertes cGMP Analogon synthetisiert werden, um als interner Standard im Messverfahren zum Einsatz zu kommen.

Das validierte Verfahren soll zur Messung von cGMP in Humanplasma und Zellkulturen zum Einsatz kommen, um die Synthese- und Abbauraten von cGMP in biologischen Systemen unter verschiedenen endo- und exogenen Einflussfaktoren zu untersuchen.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Projektbearbeiter: Dr. Uwe Tröger, Ines Reiche

Förderer: Sonstige; 01.02.2007 - 31.12.2010

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. Das Verfahren beinhaltet Festphasenextraktion des Blutplasmas, stereoselektive Hochleistungs-Flüssigchromatographie der Extrakte und Tandem-Massenspektrometrie mit Photoionisations-Ionenquelle zur Detektion und Quantifizierung der Analyten über isotope markierte interne

Standards.

Projektleiter: Dr. Fortunato Scalerà

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

Förderer: Sonstige; 01.12.2008 - 31.12.2010

Der Einfluss von asymmetrischem Dimethylarginin und symmetrischem Dimethylarginin auf die mitochondrialen Funktionen

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS). Im Gegensatz zu ADMA bewirkt sein Isomeres, symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) keine Hemmung der eNOS. Beide Dimethylarginine entstehen während der Proteolyse methylierter Proteine.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz z.B. kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Apoptose (programmierter Zelltod) in Kardiomyozyten. Voraussetzung für die Initiierung der Apoptose ist häufig die Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien, der eine Destabilisierung des mitochondrialen Membranpotentials ($\Delta\psi_m$) vorausgeht. Bei der Herzinsuffizienz wird in Kardiomyozyten ein vermehrtes Entstehen von Superoxidradikalen ($O_2\cdot^-$) an den Komplexen I und III der Atmungskette beobachtet. Stickstoffmonoxid (NO), welches u.a. an der mitochondrialen NO-Synthase (mtNOS) entsteht, vermag durch eine kompetitive Hemmung der Cytochrom-Oxidase die Entstehung von $O_2\cdot^-$ am Komplex III der Atmungskette zu verstärken. Eine extensive Aktivierung der mtNOS, z.B. durch einen Anstieg des mitochondrialen Kalziums, kann zu einer Akkumulation von NO und $O_2\cdot^-$ und somit zu einer vermehrten Entstehung von Peroxynitrit (ONOO \cdot) führen. ONOO \cdot destabilisiert $\Delta\psi_m$ und induziert somit Apoptose. Bislang ist der Effekt von ADMA und SDMA auf die mtNOS gänzlich unbekannt. Deshalb soll jetzt der Einfluss von ADMA und SDMA auf die Atmungskette und die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in Mitochondrien der Rattenherzen und humanen Endothelzellen untersucht werden.

Projektleiter: Dr. Fortunato Scalerà

Projektbearbeiter: Eva Flick

Kooperationen: Institut für Experimentelle Innere Medizin, Institut für Pharmakologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Förderer: Sonstige; 01.01.2006 - 31.12.2010

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. Im Gegenteil dazu wird der Alterungsprozess entweder durch die Zugabe von NO-Donatoren oder durch die Inhibition von oxidativem Stress verlangsamt. Diese Ergebnisse betonen, dass NO und oxidativer Stress den endothelialen Alterungsprozess regulieren können. NO wird durch das Enzym NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin gebildet. Studien haben gezeigt, dass die Gabe von L-Arginin die Endothelfunktionen beim gesunden älteren Menschen und beim Tiermodell mit Hypercholesterinämie und Atherosklerose verbessern kann. Es wäre also möglich, dass eine Steigerung von NO durch die Zugabe von L-Arginin den endothelialen Alterungsprozess verlangsamen könnte. Darüber hinaus wäre auch vorstellbar, dass L-Arginin den durch ADMA und Homocystein beschleunigten Alterungsprozess hemmt.

Projektleiter: Dr. Fortunato Scalerà

Projektbearbeiter: Victoria Rupprecht

Förderer: Sonstige; 01.12.2008 - 31.12.2010

Der Einfluss von Resveratrol auf asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)-System in humanen Endothelzellen

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass moderater und regelmäßiger Rotweinkonsum die Entstehung der kardiovaskulären Erkrankungen senkt. Als möglicher Mechanismus wird der Einfluss der im Rotwein enthaltenen

Polyphenole, vor allem Resveratrol, in Betracht gezogen. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid Synthase, und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Senkung von ADMA und damit konsekutiv erhöhter NO-Bildung könnte den antiarteriosklerotischen Effekt von Resveratrol erklären. Unsere Untersuchungen sollen dazu beitragen, den Einfluss von Resveratrol auf die Neusynthese und den Metabolismus von ADMA in humanen Endothelzellen aufzuklären. Ferner sollen unsere Untersuchungen klären, ob die Aktivierung von Sirtuin-1 Histon-Protein für den Effekt von Resveratrol auf das ADMA System verantwortlich ist. Weiterhin wird der Effekt von Resveratrol auf das ADMA System in seneszenten humanen Endothelzellen zu untersucht.

Projektleiter: Dr. Fortunato Scalera

Projektbearbeiter: Birthe Fulge

Förderer: Sonstige; 01.01.2008 - 31.12.2010

Der Einfluss von Rotwein auf asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)-System in humanen Endothelzellen

Das Auftreten der kardiovaskulären Erkrankungen wird in Korrelation mit Fehlernährung, Bluthochdruck, Rauchen, Stress, Bewegungsmangel und Alter der Menschen häufiger. Mehrere epidemiologische Studien kamen zum Ergebnis, dass in einigen Regionen Frankreichs trotz einer fettreichen Nahrungsaufnahme, weniger Bewegung und starkem Zigarettenkonsum die niedrigste Sterblichkeitsrate durch koronare Herzkrankheit im Vergleich zu anderen westlichen Ländern liegt. Dieser Befund führte zum Begriff des "French Paradox". Als eine mögliche Erklärung dieses Phänomens wurde die höhere Aufnahme von Rotwein in Erwägung gezogen. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid Synthase und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Senkung von ADMA und damit konsekutiv erhöhter NO-Bildung könnte den antiarteriosklerotischen Effekt von Rotwein erklären. Unsere Untersuchungen sollen dazu beitragen, den Einfluss von Rotwein unterschiedlicher Herkunft (Deutschland, Italien und Frankreich) auf die Neusynthese und den Metabolismus von ADMA in humanen Endothelzellen aufzuklären.

Projektleiter: Dr. Fortunato Scalera

Kooperationen: Klinik für Nephrologie

Förderer: Sonstige; 01.11.2004 - 31.10.2009

Der Einfluss von Erythropoietin und Darbeoetin alfa auf asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) in Endothelzellen

Erythropoietin (EPO) wird zur Behandlung von Patienten mit Anämie unterschiedlichster Ätiologie eingesetzt. Darbeoetin 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-Synthese und gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Akkumulation von ADMA ist mit verminderter Bioverfügbarkeit von NO und steigender Bildung von Superoxidradikalen verbunden. Es ist also möglich, dass eine Erhöhung von ADMA bei vermindertem Abbau über die Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) und damit konsekutiv erniedrigter NO-Bildung eine Hypertonie erklären könnte. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen: wird das System ADMA-DDAH durch EPO und NESP in Endothelzellen beeinflusst und führt die Gabe von EPO und NESP beim Menschen zu einer Erhöhung von ADMA im Blut?

Projektleiter: Dr. Uwe Tröger

Projektbearbeiter: Dr. Uwe Tröger, Dr. Klaus Mönkemüller, Ines Reiche, Dr. Helmut Neumann

Kooperationen: Institut für Humangenetik, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (KGHI)

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2008 - 31.03.2010

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

In Fortführung einer ähnlichen Studie mit Omeprazol soll in dieser Studie geklärt werden, ob eine optimierte individuelle Dosierung des Protonenpumpenhemmers anhand des CYP2C19 Genotyps auch bei Esomeprazol 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

Ajtay, Zénó; Scalera, Fortunato; Cziráki, Attila; Horváth, Iván; Papp, Lajos; Sulyok, Endre; Szabo, Csaba; Martens-Lobenhoffer, Jens; Awiszus, Friedemann; Bode-Böger, Stefanie M.

Stent placement in patients with coronary heart disease decreases plasma levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA

In: International journal of molecular medicine. - Athens, Bd. 23.2009, 5, S. 651-657; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,880]

Goedecke, Vega A. ; Clajus, Christian; Burkhardt, Olaf; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M. ; Kielstein, Jan T. ; Hiss, Marcus

Pharmacokinetics and dialysate levels of daptomycin given intravenously in a peritoneal dialysis patient

In: Scandinavian journal of infectious diseases. - Oslo: Informa Healthcare/Taylor & Francis, Bd. 41.2009, 2, S. 155-157;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,678]

Kielstein, Jan T. ; Burkhardt, Olaf; Bode-Böger, Stefanie M.

Dose matters: dose of antibiotics in the critically ill patient depends on the dose of renal replacement therapy. Letter to the editor

In: Critical care medicine. - Hagerstown, Md. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 37.2009, 8, S. 2491-2492;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,594]

Kielstein, Jan T. ; Hesse, Gerrit; Bahr, Matthias J. ; Tsikas, Dimitrios; Terkamp, Christoph; Martens-Lobenhoffer, Jens; Manns, Michael P. ; Haller, Hermann; Panning, Bernard; Bode-Böger, Stefanie M. ; Gebel, Michael

Procedure-related pulmonary hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol injection - role of ethanol, hemolysis, asymmetric dimethylarginine, and the nitric oxide system

In: Critical care medicine. - Hagerstown, Md. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 37.2009, 4, S. 1483-1485;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,594]

Martens-Lobenhoffer, Jens; Becker, Achim; Freude, Horst; Bode-Böger, Stefanie M.

Identification and quantification of the atypical metabolite ornithine-lactam in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

In: Journal of chromatography. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 877.2009, 23, S. 2284-2289; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,500]

Martens-Lobenhoffer, Jens; Schwedhelm, Edzard; Tsikas, Dimitrios

Quantification of arginine and its mono- and dimethylated analogs NMMA, ADMA and SDMA in biological fluids by LC-MS/MS: Is LC superfluous?

In: Journal of chromatography. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 877.2009, 27, S. 3261-3266; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,500]

Reiche, Ines; Tröger, Uwe; Postel, Sylvia; Wolf, Rainer; Bode-Böger, Stefanie M.

Valproic acid-induced myopathy in a patient with schizoaffective disorder. Letter to the editor

In: Journal of clinical psychopharmacology. - Baltimore, Md. : Williams & Wilkins, Bd. 29.2009, 4, S. 402-403;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,371]

Scalera, Fortunato; Closs, Ellen I. ; Flick, Eva; Martens-Lobenhoffer, Jens; Boissel, Jean P. ; Lendeckel, Uwe;

Heimburg, Anke; Bode-Böger, Stefanie M.

Paradoxical effect of L-arginine: acceleration of endothelial cell senescence

In: Biochemical and biophysical research communications. - San Diego, Calif. : Elsevier, ISSN 0006-291x, Bd. 386.2009, 4, S. 650-655; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,648]

Scalera, Fortunato; Fulge, Birthe; Martens-Lobenhoffer, Jens; Heimburg, Anke; Bode-Böger, Stefanie M.

Red wine decreases asymmetric dimethylarginine via SIRT1 induction in human endothelial cells

In: Biochemical and biophysical research communications. - San Diego, Calif. : Elsevier, ISSN 0006-291x, Bd. 390.2009, 3, S. 703-709; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,648]

Surdacki, Andrzej; Martens-Lobenhoffer, Jens; Wloch, Alicja; Gluszko, Piotr; Rakowski, Tomasz; Dubiel, Jacek S. ; Bode-Böger, Stefanie M.

Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration

In: Metabolism. - Orlando, Fla. : Elsevier, Bd. 58.2009, 3, S. 316-318; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,920]

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

Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in premature neonates: its possible involvement in developmental programming of chronic diseases

In: Acta paediatrica. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 98.2009, 3, S. 437-441; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,517]