

INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

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

1. Leitung

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

2. Hochschullehrer

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

3. Forschungsprofil

- Entwicklung von analytischen Verfahren im Zusammenhang mit dem Metabolismus von ADMA und SDMA
- Untersuchung des Metabolismus von ADMA
- Endogene Inhibitoren der NO-Synthase (ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin) und kardiovaskuläres Risiko
- Entwicklung analytischer Messmethoden für Antiinfektiva
- 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. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. J. Martens-Lobenhoffer, Dr. med. U. Tröger

Kooperationen: Charité Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Prof. Dr. M. Deja

Förderer: Industrie; 01.11.2011 - 30.12.2015

Therapeutisches Drug Monitoring von intravenös appliziertem Colistin in septischen Patienten

Die Zunahme der Multiresistenz bei gramnegativen Erregern stellt ein enormes therapeutisches Problem dar. Colistin (Polymyxin E) ist ein basisches Polypeptid-Antibiotikum, das wirksam gegen Gram-negative Bakterien ist. Aufgrund verschärfter Resistenzlagen gegenüber klassischen Antibiotika wird es wieder verstärkt in der Therapie angewandt. Wegen nephro- und neurotoxischen Nebenwirkungen wurde die Substanz bisher überwiegend nur inhalativ in Form des besser verträglichen Prodrugs Colistinmethansulfat (CMS) und enteral mit der Indikation Darmdekontamination als Colistinsulfat appliziert. Ziel ist es jetzt, CMS auch intravenös zur Therapie bei Sepsis und schweren Organfunktionsstörungen intensivmedizinisch einzusetzen. CMS selbst ist antibiotisch inaktiv und wird im Körper über mehrere Zwischenstufen zu Colistin hydrolysiert. Colistin selbst besteht aus 2 Hauptkomponenten, Colistin A und Colistin B, die mehr als 85% der Gesamtaktivität von Colistin ausmachen. Zur Beurteilung der therapeutischen Effizienz ist es

daher notwendig, diese beiden Spezies quantitativ im Blutplasma zu bestimmen und zur GesamtcolistinKonzentration zu addieren. Zusätzlich ist es sinnvoll, CMS im Blutplasma zu bestimmen, um den Pool an noch nicht zu Colistin hydrolysiertem Prodrug festzustellen.

Ziel des Projekt ist es, Blutspiegelwerte von Colistin A und B und CMS von septischen Patienten in intensivmedizinischer Versorgung zu messen. Mittels dieser Werte sollen therapieunterstützende Empfehlungen zur Dosierung erfolgen (therapeutisches Drug Monitoring, TDM). Darüberhinaus sollen gerelle Dosisempfehlungen für Patienten mit Niereninsuffizienz entwickelt werden.

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

Kooperationen: Universitäts GefäßCentrum, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden, Dr. R. Rodionov

Förderer: Sonstige; 01.01.2012 - 31.12.2013

Quantifizierung von DMGV in biologischen Matrices

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit diversen kardiovaskulären Krankheitsbildern assoziiert. Der Abbau von ADMA erfolgt im Organismus über enzymatische Hydrolyse zu Citrullin und Dimethylamin über das Enzym DDAH, durch direkte renale Exkretion oder über die noch wenig untersuchte Transaminierung zu -keto- -(NG,NG-dimethylguanidino)valeriansäure (DMGV) über das Enzym AGXT2. Um diese enzymatische Transaminierung von ADMA zu untersuchen und seinen Einfluss auf ADMA Konzentrationen und damit auf das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko zu bestimmen, ist eine quantitative Bestimmungsmethode von DMGV in biologischen Matrices notwendig. Die quantitative Bestimmung von DMGV in biologischen Matrices soll mittels LC-MS/MS erfolgen. Dabei muss aufgrund der sehr ähnlichen Molekülstrukturen und damit ähnlichen massenspektrometrischen Eigenschaften eine ausreichende chromatographische Trennung von DMGV und ADMA erreicht werden. Da DMGV und ein isotope markierter interner Standard nicht kommerziell erhältlich sind, ist eine chemische Synthese dieser Substanzen für die Kalibrierung und den stabilen Messbetrieb notwendig. Die Methodenentwicklung und Validierung erfolgt zunächst für Plasma und Urin. Anschließend soll das Verfahren auf andere Matrices wie Zellkulturmedium und Gewebeproben erweitert werden.

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

Projektbearbeiter: Dr. med. Drust, Andreas

Kooperationen: Institut für Biochemie und Zellbiologie (IBZ); Universitäts-Gefäß-Zentrum Dresden

Förderer: Sonstige; 01.01.2010 - 31.12.2012

Rolle der Astrozyten im zerebralen ADMA-Stoffwechsel

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor. Insbesondere eine endotheliale Dysfunktion kann zu veränderten ADMA-Plasmaspiegeln führen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch die zerebrale ADMA-Konzentration Veränderungen unterliegt, beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen. Da die Hirnhomöostase zu einem überwiegenden Anteil durch Astrozyten reguliert wird, die etwa 90 % aller Zellen des zentralen Nervensystems ausmachen, soll untersucht werden, welchen Beitrag sie zum zerebralen ADMA-Stoffwechsel leisten. Dabei werden ADMA-Konzentrationen in Astrozytenkulturen in Abhängigkeit von Alter und Stressbedingungen gemessen, sowie typische ADMA-Abbauprodukte wie Citrullin und -keto- -(N(G),N(G)-dimethylguanidino)valeriansäure bestimmt. Weiterhin werden wichtige Synthese- und Abbauenzyme mit verschiedenen molekularbiologischen Methoden untersucht wie Westernblotting und RT-PCR. Darüberhinaus soll überprüft werden, ob die Blockade sowie die Überexpression typischer ADMA-Metabolisierungsproteine zu veränderten astrozytären ADMA-Konzentrationen führt.

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

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. J. Martens-Lobenhoffer

Förderer: Sonstige; 01.11.2010 - 31.12.2014

Therapeutisches Drug Monitoring der neuartigen Antimykotika Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin

Echinocandine sind semi-synthetische Lipo-Peptide, die die Glucansynthese von Pilzen hemmen und damit als Antimykotika einsetzbar sind. Klinisch etablierte Vertreter dieser Gruppe sind Caspofungin und neuerdings Anidulafungin und Micafungin. Sie werden zur Behandlung von systemischen Pilzinfektionen, insbesondere solcher mit Azol-Antimykotika-Resistenz, eingesetzt. Therapeutische Erfahrungen mit diesen Substanzen sind bis heute begrenzt, Blutspiegelwerte zur Therapiekontrolle werden kaum erhoben. Des Weiteren ist für diese Substanzgruppe ein paradoxer

Zusammenhang zwischen Konzentration und antimykotischer Wirksamkeit beschrieben, der bei stark erhöhten Konzentrationen zu nachlassender Aktivität führt, dem sogenannten Eagle-Effekt. Zur Erforschung des Eagle-Effekts in der klinischen Praxis, der Erhöhung der Therapiesicherheit und zur Verbesserung der Therapieeffizienz sollen im Institut für Klinische Pharmakologie regelmäßige therapiebegleitende Blutspiegelbestimmungen (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) durchgeführt werden. Dazu müssen quantitative Bestimmungsverfahren für alle drei Vertreter der Echinocandine in Blutplasma entwickelt werden und in die analytische Routine überführt werden. Aus den erhaltenen Blutplasmaspiegeln sollen therapeutische Bereiche und Dosierungsempfehlungen für verschiedene Patientengruppen erarbeitet werden.

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

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. J. Martens-Lobenhöfer

Kooperationen: Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Prof. Dr. K. Weißenborn, Dr. H. Worthmann

Förderer: Sonstige; 01.01.2012 - 31.12.2013

Untersuchung der Regulation von Mediatoren für Inflammation und oxidativen Stress nach ischämischem Schlaganfall

Nach akutem Gefäßverschluss der hirnzuführenden Gefäße kommt es zu einem raschen Verbrauch an energieliefernden Substraten und einem sekundären Progress der Gewebsschädigung durch eine pathophysiologische Kaskade der inflammatorischen Reaktion und oxidativen Stress. Im Rahmen von klinischen Studien sollen wichtige Marker und Mediatoren der Inflammationsantwort, des Endothelzellschadens und der Blut-Hirn-Schranken-Störung bestimmt werden. Insbesondere die Rolle von ADMA und SDMA beim ischämischen Schlaganfall soll untersucht werden.

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

Projektbearbeiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Förderer: Sonstige; 01.12.2008 - 30.11.2013

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. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. Martens-Lobenhoffer

Förderer: Sonstige; 01.11.2011 - 30.11.2013

Bestimmung von Tryptophan und Kynurenin in Blutplasma und Zellkultur

Das klinische Bild der Sepsis ist u.a. durch die endogene Freisetzung von vasodilatatorischen Effektormolekülen gekennzeichnet, die für die charakteristische Hypotension verantwortlich sind. Eines dieser Effektormoleküle ist Kynurenin. Ein erhöhter Kynureninspiegel triggert die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat und zyklischem Guanosinonophosphat, welche ihrerseits die Gefäßrelaxation einleiten. Kynurenin wird aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan über mehrere Schritte hergestellt. Das Schlüsselenzym ist dabei die Indoleamin-2,3-dioxygenase (IDO), deren Aktivität durch proinflammatorische Substanzen wie Interferon-gamma oder Lipopolysaccharide induziert werden kann. Ziel des Projekts ist es, ein sensitives, selektives und präzises Messverfahren für die simultane quantitative Bestimmung von Tryptophan und Kynurenin in Blutplasma und Zellkulturüberstand zu entwickeln. Das Verfahren soll auf der Flüssigkeitschromatographie mit gekoppelter massenspektrometrischer Detektion beruhen und, um optimale Präzision zu erreichen, mit stabilen isotopen markierten internen Standards arbeiten. Mit

diesem Verfahren können in der Folge verschiedene inflammatorische Szenarien auf ihre induzierende Wirkung der IDO untersucht werden.

Projektleiter: Dr. Andreas Drust

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

Förderer: Sonstige; 01.01.2010 - 31.12.2012

Therapeutisches Drug Monitoring: Optimierung antibiotischer Therapiestrategien septischer Patienten

Sepsis ist weltweit ein großes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem. Trotz früher antibiotischer Therapie ist die Sepsisletalität mit ca. 50 % nach wie vor unverändert hoch. Eine mögliche Erklärung könnte eine unerkannte Antibiotika-Unterdosierung sein, welche durch eine gesteigerte renale Elimination der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer glomerulären Hyperfiltration auftreten kann. Wir konnten kürzlich mit Hilfe eines therapeutischen Drug Monitorings nachweisen, dass septische Patienten mit glomerulärer Hyperfiltration trotz hoher Dosierungen unzureichende Plasmaspiegel des Breitspektrumantibiotikums Meropenem aufwiesen. Durch schrittweise Dosisanpassungen konnten die Plasmaspiegel in den therapeutischen Bereich gebracht werden, was zu einer deutlichen Verbesserung von Entzündungsparametern sowie des klinischen Zustands der Patienten führte. Im Rahmen dieser Intervention waren teilweise erheblich höhere Meropenemtagesdosierungen notwendig als primär empfohlen. Unsere Untersuchungen sollen klären, ob neben Meropenem weitere renal eliminierte Antibiotika durch glomeruläre Hyperfiltration beeinflusst werden und zeigen, dass die antibiotische Therapie septischer Patienten von einem therapeutischen Drug Monitoring begleitet werden sollte.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. J. Martens-Lobenhofer

Kooperationen: Universitäts GefäßCentrum, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden, Dr. R. Rodionov

Förderer: Sonstige; 01.12.2012 - 31.12.2013

Aktivitätsbestimmung des Enzyms AGXT2

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit erhöhtem Risiko für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Ein signifikanter Abbauweg von ADMA im Organismus ist die Transaminierung zu -keto- -(NG,NG-dimethylguanidino)valeriansäure (DMGV) über das Enzym Alanin-Glyoxylat-Transaminase 2 (AGXT2). Um den Einfluss von verschiedenen experimentellen Bedingungen auf Leistungsfähigkeit dieses Metabolisierungswegs und damit auf die Konzentration von ADMA zu untersuchen, ist eine Methode zur Aktivitätsbestimmung von AGXT2 notwendig. Die Aktivitätsbestimmung von AGXT2 soll auf Basis der enzymatischen Bildung von DMGV mittels isopenmarkiertem ADMA erfolgen. Zur Bestimmung der Konzentrationen von isopenmarkiertem DMGV wird ein LC-MS/MS Verfahren entwickelt, welches eine Modifikation des Verfahrens zur Bestimmung von DMGV aus biologischen Matrices ist. Validierungskriterien sind der pH-Wert des Inkubationsmediums, die Inkubationszeit und die Präzision und Wiederholbarkeit der Gewebehomogenisierung.

Projektleiter: Dr. Jens Martens-Lobenhoffer

Kooperationen: PD Dr. J.T. Kielstein

Förderer: Sonstige; 01.05.2008 - 31.12.2012

Bestimmung von Daptomycin in Blutplasma von dialysepflichtigen Patienten

Daptomycin ist ein Antibiotikum der neuen Klasse der cyclischen Lipopeptide 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

Kooperationen: Universitäts GefäßCentrum, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden, Dr. R. Rodionov

Förderer: Sonstige; 01.12.2012 - 31.12.2013

Genetische Expression des Enzyms AGXT2

Erhöhte Konzentrationen von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) sind mit erhöhtem Risiko für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Ein signifikanter Abbauweg von ADMA im Organismus ist die Transaminierung zu -keto- -(NG,NG-dimethylguanidino)valeriansäure (DMGV) über das Enzym Alanin-Glyoxylat-Transaminase 2 (AGXT2). Die genetische Expression dieses Enzyms unter verschiedenen experimentellen Bedingungen ist ein wesentlicher Parameter um die Konversionsrate von ADMA zu DMGV abzuschätzen.

Projektleiter: Dr. Uwe Tröger

Kooperationen: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (KKAR), Dr. I. Tanev

Förderer: Sonstige; 01.10.2010 - 31.12.2014

Therapeutisches Drug Monitoring: Optimierung antibiotischer Therapiestrategien septischer Patienten

Sepsis ist weltweit ein großes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem. Trotz früher antibiotischer Therapie ist die Sepsisletalität mit ca. 50 % nach wie vor unverändert hoch. Eine mögliche Erklärung könnte eine unerkannte Antibiotika-Unterdosierung sein, welche durch eine gesteigerte renale Elimination der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer glomerulären Hyperfiltration aber auch durch eine hyperdynamische Kreislauffunktion, besonders in der Initialphase der Sepsis, auftreten kann. Wir konnten kürzlich mit Hilfe eines therapeutischen Drug Monitorings nachweisen, dass septische Patienten mit glomerulärer Hyperfiltration trotz hoher Dosierungen unzureichende Plasmaspiegel des Breitspektrumantibiotikums Meropenem aufwiesen. Durch schrittweise Dosisanpassungen konnten die Plasmaspiegel in den therapeutischen Bereich gebracht werden, was zu einer deutlichen Verbesserung von Entzündungsparametern sowie des klinischen Zustands der Patienten führte. Im Rahmen dieser Intervention waren teilweise erheblich höhere Meropenemtagesdosierungen notwendig als primär empfohlen. Unsere Untersuchungen sollen einerseits klären, ob neben Meropenem auch weitere Antibiotika einer gesteigerten Elimination bei septischen Patienten unterliegen und andererseits welchen Nutzen eine TDM-gesteuerten Antibiotika-Dosisanpassung auf den Verlauf und Outcome der antibiotischen Therapie hat.

Projektleiter: Dr. Uwe Tröger

Kooperationen: Charité Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Prof. Dr. M. Deja

Förderer: Sonstige; 01.05.2010 - 31.12.2013

Anwendung von klinisch-pharmakologischen Methoden des Dosis- und Therapiemanagements als Bestandteil von infektiologischen standardisierten Verfahrensanweisungen (www.dgai-ABx.de) bei Patienten mit Sepsis und Multiorganfunktionssyndrom

Die Sepsis ist ein schweres Krankheitsbild, an dem die Hälfte der Patienten verstirbt. Ihre Pathogenese ist sehr komplex, multifaktoriell bedingt und nicht vollständig verstanden. In nahezu 30% der Fälle werden Antibiotika eingesetzt, ohne dass es einen konkreten Hinweis auf Infektionen oder einen Erregernachweis gibt. Weiterhin zeigen Ergebnisse aus internationalen Veröffentlichungen, dass der Einsatz von Antibiotika in bis zu 50% ineffizient ist. Im Rahmen des Abx-Projektes, offizielles Projekt der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) in Kooperation mit anderen Gesellschaften (DGIIN, DGCH, DIVI und DGP) zur Förderung eines rationalen Einsatz von Antiinfektiva im intensivstationären Umfeld wurden lokale, nationale und internationale Leitlinien in ein nutzerfreundliches, elektronisches Format transferiert. Das resultierende Programm bietet nunmehr die Möglichkeit, relevante Informationen für verschiedene Bereiche des Infektionsmanagements zu bündeln und so mit Hilfe aktueller Evidenzen Kliniker in ihrer Entscheidungsfindung am Krankenbett zu unterstützen.

Es soll untersucht werden, inwiefern die eine Erweiterung der interdisziplinären Zusammenarbeit um klinisch-pharmakologische Expertise und Methoden (Verfahren der Dosiskalkulation, TDM, Visiten) die Qualität der Behandlungsroutinen in Richtung eines prospektiven Therapiemanagement und einer individualisierten Therapiesteuerung verbessern kann.

Projektleiter: Dr. Uwe Tröger

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. F. Scalera

Förderer: Haushalt; 01.01.2012 - 31.12.2016

Evaluierung therapeutischer und toxischer Bereiche im Therapeutischen Drug Monitoring

Arzneistoffe wirken nicht bei allen Menschen gleich. Die Wirkung ist das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Vorgänge im Organismus, die durch eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gekennzeichnet sind. Aber auch eine unterschiedliche Compliance kann die Effektivität einer Pharmakotherapie beeinflussen. Als TDM bezeichnet man die Überwachung der Serum-, Plasma- oder Blutkonzentration therapeutisch eingesetzter Pharmaka. Durch TDM können medikamentöse Therapien verschiedener Erkrankungen sowohl zur Verbesserung des therapeutischen Effekts als auch zur Verringerung von Nebenwirkungen und auch zur Verbesserung der Compliance optimiert werden. Indikationen für TDM sind ein ungenügendes Ansprechen auf ein Arzneimittel oder ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis, die Kombination von Medikamenten mit Interaktionspotential, die Behandlung von Risikopatienten (z.B. immunsupprimierte Patienten, Intensiv-Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit langfristiger Therapiebedürftigkeit, Patienten mit Begleiterkrankungen oder genetischen Besonderheiten) sowie der Verdacht auf Non-Compliance des Patienten. Ziel des Projekts ist es, durch kontinuierliche Auswertung von eigenen Mess- und Literaturdaten die Reliabilität therapeutischer und toxischer Bereiche von Arzneistoffblutspiegeln bezüglich ihrer Aussagekraft zu Therapieeffekten und Nebenwirkungen zu evaluieren und zu optimieren.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Beutel, Gernot; Perthel, Ronny; Suntharalingam, Mayuren; Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Kielstein, Jan T.; Kielstein, Heike

Effect of chronic elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels on granulopoiesis

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 92.2013, insges. 4 S., 2012; 2012

[Imp.fact.: 2,615]

Bukowska, Alicja; Lendeckel, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.; Goette, Andreas

Physiologic and pathophysiologic role of calpain: implications for the occurrence of atrial fibrillation

In: Cardiovascular therapeutics. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 30.2012, 3, S. 115-127; 2012

[Imp.fact.: 2,353]

Chen, Shufen; Martens-Lobenhoffer, Jens; Weissenborn, Karin; Kielstein, Jan T.; Lichtinghagen, Ralf; Deb, Milani; Li, Na; Tryc, Anita B.; Goldbecker, Annemarie; Dong, Qiang; Bode-Böger, Stefanie M.; Worthmann, Hans

Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke

In: Journal of neuroinflammation. - London: BioMed Central, Bd. 9.2012, insges. 9 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 3,827]

Drust, Andreas; Luchtman, Michael; Firsching, Raimund; Tröger, Uwe; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.

Recurrent seizures in a levetiracetam-treated patient after subarachnoid hemorrhage: A matter of enhanced renal function?. Letter to the editor

In: Epilepsy & behavior. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 23.2012, 3, S. 394-395; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 2,335]

Goette, Andreas; Bukowska, Alicja; Lillig, Christopher H.; Lendeckel, Uwe

Oxidative stress and microcirculatory flow abnormalities in the ventricles during atrial fibrillation

In: Frontiers in physiology. - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 3.2012, insges. 9 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

Goette, Andreas; Hammwöhner, Matthias; Bukowska, Alicja; Scalera, Fortunato; Martens-Lobenhoffer, Jens; Dobrev, Dobromir; Ravens, Ursula; Weinert, Sönke; Medunjanin, Senad; Lendeckel, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.

The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS

In: International journal of cardiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 154.2012, 2, S. 141-146; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 7,078]

Jazwinska-Kozuba, Aleksandra; Martens-Lobenhoffer, Jens; Surdacki, Andrzej; Kruszelnicka, Olga; Rycaj, Jaroslaw;

Godula-Stuglik, Urszula; Bode-Böger, Stefanie M.

Associations between endogenous dimethylarginines and renal function in healthy children and adolescents
In: International journal of molecular sciences. - Basel: Molecular Diversity Preservation International, Bd. 13.2012, 11, S. 15464-15474; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,598]

Jüch, Mathias; Bergmann, Iris; Tröger, Uwe; Groß, Michael

Venlafaxin-Intoxikation mit Serotonin- Syndrom und Rhabdomyolyse
In: Intensiv- und Notfallbehandlung. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 37.2012, 1, S. 44-48; ... [weitere Infos](#); 2012

Kielstein, Jan T.; Suntharalingam, Mayuren; Perthel, Ronny; Rong, Song; Martens-Lobenhoffer, Jens; Jäger, Kristin; Bode-Böger, Stefanie M.; Nave, Heike

Asymmetric dimethylarginine may mediate increased heat pain threshold in experimental chronic kidney disease
In: Nephrology, dialysis, transplantation. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 27.2012, 3, S. 899-902; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 3,396]

Kirchhof, Paulus; Gulba, Dietrich; Hindricks, Gerd; Goette, Andreas

Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie: Management von Vorhofflimmern
In: Nervenheilkunde. - Stuttgart: Schattauer, Bd. 31.2012, 11, S. 821-825; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 0,208]

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

Quantification of L-arginine, asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in human plasma: A step improvement in precision by stable isotope dilution mass spectrometry
In: Journal of chromatography. - Amsterdam [u.a.]: ElsevierJournal of chromatography / B, Bd. 904.2012, S. 140-143; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,888]

Martens-Lobenhoffer, Jens; Rodionov, Roman N.; Bode-Böger, Stefanie M.

Probing AGXT2 enzyme activity in mouse tissue by applying stable isotope-labeled asymmetric dimethyl arginine as substrate
In: Journal of mass spectrometry. - Chichester [u.a.]: Wiley, Bd. 47.2012, 12, S. 1594-1600; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 3,268]

Padberg, Jan-Sören; Meurs, Matijs; Kielstein, Jan T.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bode-Böger, Stefanie M.; Zijlstra, Jan G.; Kovesdy, Csaba P.; Kümpers, Philipp

Indoleamine-2,3-dioxygenase activity in experimental human endotoxemia
In: Experimental & translational stroke medicine. - London: BioMed Central, Bd. 4.2012, insges. 10 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

Scherbakov, Nadja; Sandek, Anja; Martens-Lobenhoffer, Jens; Kung, Thomas; Turhan, Gulistan; Liman, Thomas; Ebinger, Martin; Haehling, Stephan von; Bode-Böger, Stefanie M.; Endres, Matthias; Doehner, Wolfram

Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke
In: Cerebrovascular diseases. - Basel: Karger, Bd. 33.2012, 1, S. 37-46; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,723]

Six, Isabelle; Maizel, Julien; Barreto, Fellype C.; Rangrez, Ashraf Y.; Dupont, Sébastien; Slama, Michel; Tribouilloy, Christophe; Choukroun, Gabriel; Mazière, Jean Claude; Bode-Böger, Stefanie M.; Kielstein, Jan T.; Drüeke, Tilman B.; Massy, Ziad A.

Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state
In: Cardiovascular research. - Oxford: Oxford University Press, Bd. 96.2012, 1, S. 130-139; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 6,064]

Tröger, Uwe; Drust, Andreas; Martens-Lobenhoffer, Jens; Tanev, Ivan; Braun-Dullaeus, Rüdiger C.; Bode-Böger,

Stefanie M.

Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring

In: International journal of antimicrobial agents. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 40.2012, 4, S. 370-372; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 4,128]

Tutarel, Oktay; Denecke, Agnieszka; Bode-Böger, Stefanie M.; Martens-Lobenhoffer, Jens; Lovric, Svjetlana; Bauersachs, Johann; Schieffer, Bernhard; Westhoff-Bleck, Mechthild; Kielstein, Jan T.

Asymmetrical dimethylarginine - more sensitive than NT-proBNP to diagnose heart failure in adults with congenital heart disease

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 7.2012, 3, insges. 6 S.; 2012
[Imp.fact.: 4,092]

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

Birth by cesarean section is associated with elevated neonatal plasma levels of dimethylarginines

In: Pediatrics international. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 54.2012, 4, S. 476-479; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 0,626]

Dissertationen

Flick, Eva; Schmeißer, Alexander [Gutachter]

Der Einfluss von L-Arginin auf die Endothelzellalterung. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2012; 88 Bl: Ill., graph. Darst; 2012