

## Abteilungsdirektor/in | Head of Department

**Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß**

W2-Professur für Kardiologie mit Schwerpunkt Klinische Elektrophysiologie  
W2-Professorship Cardiology with Focus on Clinical Electrophysiology

**Prof. Dr. med. Markus Zabel**

## Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

*Telefon*

<b>Hasenfuß, Gerd</b>	Prof. Dr. med.	hasenfus@med.uni-goettingen.de	39-6351
<b>Konstantinides, Stavros</b>	Prof. Dr. med.	skonstan@med.uni-goettingen.de	39-8927
<b>Pieske, Burkert</b>	Prof. Dr. med.	pieske@med.uni-goettingen.de	39-8925
<b>Hermann, Hans-Peter</b>	PD Dr. med.	phermann@med.uni-goettingen.de	39-2920
<b>Andreas, Stefan</b>	Prof. Dr. med.	sandreas@med.uni-goettingen.de	39-8921
<b>Unterberg-Buchwald, Christina</b>	Prof. Dr. med.	unterberg@med.uni-goettingen.de	39-6372
<b>Zabel, Markus</b> (seit 11/2005)	Prof. Dr. med.	markus.zabel@med.uni-goettingen.de	39-10264
<b>Schäfer, Katrin</b>	Jun.-Prof. Dr. med.	katrin.schaefer@med.uni-goettingen.de	39-12575
<b>Maier, Lars</b> (Nachwuchsgruppenleiter)	PD Dr. med.	lmaier@med.uni-goettingen.de	39-9481
<b>Vonhof, Stefan</b>	PD Dr. med.	svonhof@gwdg.de	39-8916

## Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

<b>Kögler, Harald</b>	Dr. med.	hkogler@med.uni-goettingen.de	39-6380
<b>Guan-Schmidt, Kaomei</b>	Dr. rer. nat.	kguan@med.uni-goettingen.de	39-12667
<b>Seidler, Tim</b>	Dr. med.	tseidler@web.de	39-6380

### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Phänotypregulation bei Herzinsuffizienz
- ▶ Zelluläre und molekulare Pathophysiologie der Herzinsuffizienz
- ▶ Organregeneration bei Herzinsuffizienz
- ▶ Pneumologie
- ▶ Thrombose – Fibrinolyse – Atherosklerose
- ▶ Elektrophysiologie
- ▶ Molekulare Elektrophysiologie und Bildgebung

### Research Foci

- ▶ Phenotype Regulation in Heart Failure
- ▶ Cellular and Molecular Pathophysiology of Heart Failure
- ▶ Organ Regeneration in Heart Failure
- ▶ Pneumology
- ▶ Thrombosis – Fibrinolysis – Arteriosclerosis
- ▶ Electrophysiology
- ▶ Molecular Electrophysiology and Imaging

## Einleitung

Die Aufgaben der Abteilung Kardiologie und Pneumologie liegen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Die Forschung befasst sich mit vier übergeordneten Themenschwerpunkten.

Hauptschwerpunkt ist die molekulare Analyse und Entwicklung neuer Therapiestrategien bei Herzinsuffizienz. Dies beinhaltet die Analyse der veränderten Gen- und Protein-Expression bei Herzinsuffizienz und die Analyse der gestörten Funktion, insbesondere im Hinblick auf den Calcium-Stoffwechsel. Diese Projekte werden teilweise im Rahmen des Sonderforschungsbereichs „Biomechanische Phänotypregulation im Herzkreislaufsystem SFB-Transregio II“ durchgeführt. Der Schwerpunkt umfasst auch die Analyse der genetischen Prädisposition zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz, durchgeführt im Rahmen des Genomnetzes Herzkreislauf, Standort Göttingen. Der Schwerpunkt Herzinsuffizienz umfasst dann die adenovirale Gentherapie und die Stammzelltherapie zur Organregeneration. Weitere übergeordnete Schwerpunktthemen sind die Arteriosklerose im Hinblick auf die Entstehung auf der Basis einer Atherothrombose sowie die Entwicklung einer Restenose nach Gefäßaufweitung. Schließlich sind weitere Themenschwerpunkte die Pneumologie und die Elektrophysiologie.

## Preface

The Department of Cardiology and Pneumology is active in patient care, research and teaching. Research deals with four major topics. Main focal topic is molecular analysis and development of new treatment strategies in heart failure. This includes analysis of altered gene and protein expression in heart failure and functional analysis in relation to calcium cycling. These projects are performed within the Sonderforschungsbereich [special research area] „Biomechanical Phenotype Regulation in the Cardiovascular System“ as project program grant of the DFG. In addition, the department undertakes analyses of genetic predisposition for the development of heart failure and the search for modifier and susceptibility genes. This research is performed in line with the German National Genome Network. The focal point 'Heart Failure' also includes adenoviral gene transfer and stem cell therapy as well as the development of adult and embryonic stem cell strategies for organ regeneration. A second major focal point deals with atherosclerosis in term of its development on the basis of atherothrombosis as well as the development of restenosis after angioplasty. Finally, other major research thematic is pneumology and clinical electrophysiology.

## 1. Phänotypregulation bei Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz kommt es einerseits zum direkten Zelluntergang, z.B. durch ein Myokardinfarkt, andererseits zum Umbau der primär nicht geschädigten Herzmuskelzellen durch die vermehrte mechanische Belastung sowie durch hor-

monelle Einflüsse (Phänotypregulation). Die Phänotypveränderungen sind für das Verständnis der Pathophysiologie und der Entwicklung neuer Therapieverfahren relevant. Mehrere Arbeitsgruppen untersuchen im Tiermodell und im menschlichen Myokard, das über die Herztransplantations-Chirurgie erhalten wird, die Veränderungen des Phänotyps auf der Ebene der veränderten Genexpression (Transkription) sowie auf der Ebene der veränderten Proteinexpression (Translation). Die veränderte Gen- und Proteinexpression führt zur Funktionsänderung der Herzmuskelzelle, die durch biophysikalische Untersuchungen von einzelnen Herzmuskelzellen oder Zellverbänden (Papillar-Muskel) erfasst wird. Gleichzeitig werden Änderungen im Calcium-Stoffwechsel ermittelt. Die analysierten Expressionsveränderungen werden überprüft, indem die entsprechenden Proteine durch einen adenoviralen Gentransfer im Herzmuskel überexprimiert werden und die funktionellen Veränderungen erfasst werden. Es werden die Mechanismen und Signaltransduktionswege analysiert, die für die Änderungen des Phänotyps verantwortlich sind. Hierbei wird der Einfluss einer mechanischen Belastung untersucht. Zusätzlich wird der Einfluss von Hormonen (Katecholamine) von Sauerstoffradikalen und anderen körpereigenen Substanzen, die bei der Herzinsuffizienz vermehrt gebildet werden, analysiert. Da die Entwicklung, der Verlauf und das therapeutische ansprechend der Herzinsuffizienz von der genetischen Veranlagung eines Patienten abhängen, werden diese prädisponierenden Faktoren durch Sequenzierung und Bestimmung von Polymorphismen in Kandidaten-Genen im Rahmen des Genomforschungsnetzes analysiert.

## 1. Phenotype Regulation in Heart Failure

There are 2 major problems leading to congestive heart failure. Firstly, loss of myocytes due to necrosis or apoptosis, and secondly, remodelling of the remaining, primarily not damaged myocytes through hemodynamic or hormonal influences (phenotype-regulation). Several working groups of the department are interested in studying the alteration of the phenotype in animal models as well as in human myocardium at the level of gene transcription and translation. The functional consequences of altered gene and protein expression are evaluated in biophysical experiments performed in isolated myocytes or multicellular preparations. In particular, intracellular calcium cycling is a focus of interest. Adenovirus-mediated gene transfer is used to overexpress proteins of interest and to perform structure function analysis. The group is interested in analysis of signal transduction pathways as a consequence of 1) altered mechanical load as well as 2) hormonal or cytokine influence. Furthermore, the group is interested in evaluation of susceptibility and modifier genes for heart failure. This is done by analysis of gene polymorphisms in candidate genes from patients with heart failure.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Gerd Hasenfuß

Dr. Harald Kögler

**Kooperationen | Cooperations**

Prof. Chen, Department of Physiology, La Jolla University Chicago, USA  
 Prof. Holtz, Institut für Pathophysiologie, Universität Halle  
 Prof. Isenberg, Prof. Gallitelli, Institut für Physiologie, Universität Halle  
 Prof. G. Smith, University of Glasgow, UK  
 Prof. von Figura, Abteilung Biochemie II, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

**Drittmittelförderung | Funding**

BMBF, Genomnetz Herz-Kreislaufstandort Göttingen, 2001-2004  
 DFG Graduiertenkollegs GK 60: 1999-2002; GK 335: 2000-2003; GK 521: 1999-2005  
 DFG Normalverfahren, PR 620/1-1: 2001-2003; HA 1233/6-1: 1999-2002  
 DFG, Sonderforschungsbereich Transregio 2, 2001-2004

**Ausgewählte Publikationen | Selected Publications**

Damy T, Ratajczak P, Shah AM, Camors E, Marty I, Hasenfuss G, Marotte F, Samuel JL, Heymes C (2004) Increased neuronal nitric oxide synthase-derived NO production in the failing human heart. *Lancet*, 363(9418): 1365-7.  
 Gómez AM, Schuster I, Fauconier J, Prestle J, Hasenfuss G, Richard S (2004) FKBP 12.6 overexpression decreases Ca<sup>2+</sup> spark amplitude but enhances [Ca<sup>2+</sup>] transient in rat cardiac myocytes. *Am J Physiol-Heart C*, 287(5): H1987-93.  
 Hasenfuss G, Schillinger W (2004) Is modulation of sodium-calcium exchange a therapeutic option in heart failure? *Circ Res*, 95(3): 225-7.  
 Teucher N, Prestler J, Seidler T, Currie S, Elliott EB, Reynolds DF, Schott P, Wagner S, Kögler H, Inesi G, Bers DM, Hasenfuss G, Smith GL (2004) Excessive sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase expression causes increased sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> uptake but decreases myocyte shortening. *Circulation*, 110(23): 3553-9.  
 Hasenfuss G, Seidler T (2003) Treatment of heart failure through stabilization of the cardiac ryanodine receptor. *Circulation* 107(3):378-80.  
 Kögler H, Fraser H, McCune S, Altschuld R, Marban E (2003) Disproportionate enhancement of myocardial contractility by the xanthine oxidase inhibitor oxypurinol in failing rat myocardium. *Cardiovasc Res*, 59(3):582-92.  
 Kögler H, Hartmann O, Leineweber K, Nguyen van P, Schott P, Brodde OE, Hasenfuss G (2003) Mechanical load-dependent regulation of gene expression in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ Res* 93(3):230-7.  
 Seider T, Miller SL, Loughrey CM, Kania A, Burow A, Kettlewell S, Teucher N, Wagner S, Kögler H, Meyers MB, Hasenfuss G, Smith GL (2003) Effects of adenovirus-mediated sorcin overexpression on excitation-contraction coupling in isolated rabbit cardiomyocytes. *Circ Res* 93(2):132-9.

**2. Zelluläre und molekulare Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

Herzinsuffizienz ist durch gestörte kontraktile Funktion charakterisiert. Wir untersuchen am isolierten menschlichen Myokard und im Vergleich im Tiermodell die Ursachen der kontraktile Dysfunktion auf multizellulärer, zellulärer und subzellulärer Ebene. Dabei stehen mögliche Veränderungen der elektro-mechanischen Kopplung (elektrophysiologische Defekte, Veränderungen der intrazellulären Ionenhomöostase) sowie zugrundeliegende molekulare Veränderungen (Expression und Aktivität wesentlicher an der elektro-mechanischen Kopplung beteiligter Funktionsproteine, z. B. SERCA2a, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Austauscher, Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Austauscher) im Zentrum unseres Interesses. Ziel ist es, die Bedeutung derartiger subzellulärer Veränderungen für die gestörte systolische und diastolische kontraktile Funktion im hypertrophierten und insuffizienten menschlichen Myokard zu charakterisieren. Aus der Kenntnis derartiger funktionell bedeutsamer molekularer Defekte können sich in der Zukunft neue therapeutische Ansatzpunkte in der Behandlung der Herzinsuffizienz ergeben.

Wesentliche Aspekte unserer wissenschaftlichen Arbeiten konzentrieren sich auf die gestörte elektro-mechanische Kopp-

lung sowie eine veränderte Ca<sup>2+</sup>-, Na<sup>+</sup>-, und H<sup>+</sup>-Homöostase. So konnten wir beispielsweise zeigen, dass es am insuffizienten menschlichen Herzmuskelgewebe zu erheblichen Störungen des intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Stoffwechsles kommt, die sowohl für die reduzierte systolische Kraftentwicklung (verminderte systolische Ca<sup>2+</sup> Konzentration mit verminderter Aktivierung der kontraktile Proteine), aber auch die diastolische Dysfunktion (reduzierte diastolische Ca<sup>2+</sup>-Elimination mit vermehrter diastolischer Ankopplung) kommt. Zusätzlich zeigen sich charakteristische elektrophysiologische Veränderungen, die auch an der Arrhythmiegenese beteiligt sind. Derartige funktionelle Veränderungen können auf ein gestörtes Aktivitäts- und Genexpressionsmuster der oben genannten funktionell relevanten Proteine zurückgeführt werden (z. B. verminderte Expression der SERCA2a). Mechanistische Ansatzpunkte umfassen die Erarbeitung des Zeitverlaufs dieser Veränderungen im Tiermodell, sowie die Identifizierung der an der Phänotypänderung beteiligten pathophysiologischen Stimuli (z. B. biomechanischer oder neuroendokriner Stress) und deren intrazelluläre Signaltransduktion. Identifizierte zentrale molekulare Defekte werden in vitro und im Tiermodell durch gentherapeutische Ansätze (Adenoviraler Gentransfer) auf einen potentiellen therapeutisch-klinischen Nutzen hin untersucht. Therapieverfahren zur Herzregeneration werden evaluiert.

**2. Cellular and Molecular Pathophysiology of Heart Failure**

Heart failure is characterised by altered contractile function. We investigate the underlying mechanisms for contractile dysfunction on the multicellular, cellular and subcellular levels in isolated human myocardium and animal models of heart failure. We focus on potential alterations in excitation-contraction coupling, ion homeostasis (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>), and electrophysiological properties as well as underlying molecular defects (e.g. expression and function of major ion handling proteins, such as SERCA2a, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchange, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange). Our aim is to define the role of such subcellular changes for defective systolic and diastolic function of hypertrophied and failing myocardium. Knowledge of such functionally relevant molecular defects may provide new therapeutic approaches in the future.

So far, we were able to demonstrate that both Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> handling, crucial for normal excitation-contraction coupling, are profoundly altered in the failing human heart. Reduced systolic Ca<sup>2+</sup> transients, associated with elevated diastolic Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup>, underlie systolic and diastolic contractile dysfunction. These changes in ion homeostasis also contribute to electrophysiological instability and increased tendency for arrhythmias. We have identified a reduced SERCA2a activity and expression, as well as an increased Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchange expression as molecular counterparts responsible for these changes. We are currently investigating temporal course and pattern of these changes during transition from hypertrophy to failure in both animal models and in human myocardium. We are also assessing pathophysiological stimuli involved in induction of

these phenotype changes (e.g., wall stress, growth factors, and neuroendocrine peptides). Furthermore, we are currently establishing gene therapy protocols to restore normal phenotypes and contractile function in animal models of chronic heart failure. We hope this approach may be of a potential therapeutic approach in the future.

Therapeutic approaches for cardiac regeneration are being developed.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Burkert Pieske

#### Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Don Bers, Department of Physiology, Loyola University Chicago, USA

Prof. Dr. Thomas Eschenhagen, Abteilung Pharmakologie, Universität Hamburg

Prof. Dr. Steve Houser, Department of Physiology, Temple University, Philadelphia, USA

Prof. Dr. Litsa Kranias, Department of Biochemistry, University of Cincinnati, USA

#### Drittmittelförderung | Funding

BMBF, „Früherkennung der Herzinsuffizienz“, 2002-2004

BMBF, „Kompetenznetz Herzinsuffizienz – Diastolische Dysfunktion“, 2003-2006

BMBF, „Kompetenznetz Herzinsuffizienz – Molekulare Grundlagen“, 2003-2006

DFG, PI 414-1 und 414/2, 2002-2004

Ernst und Bertha Grimmke –Stiftung, „Subzelluläre Na<sup>+</sup>-Homöostase“, 2003

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kocksämper J, Zima AV, Blatter LA (2005) Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release by glycolysis in cat atrial myocytes. *J Physiol*, 564(Pt 3): 697-714. Epub 2005 Feb 3.

Kocksämper J, Ahmed GU, Zima AV, Sheehan KA, Glitsch HG, Blatter LA (2004) Palytoxin disrupts cardiac excitation-contraction coupling through interactions with P-type ion pumps. *Am J Physiol-Cell Physiol*, 287(2): C527-38.

Von Lewinski D, Stumme B, Fialka F, Luers C, Pieske B (2004) Functional relevance of the stretch-dependent slow force response in failing human myocardium. *Circ Res*, 94(10): 1392-8.

Boehmer C, Wilhelm V, Palmada M, Wallisch S, Henke G, Brinkmeier H, Cohen P, Pieske B, Lang F (2003) Serum and glucocorticoid inducible kinases in the regulation of the cardiac sodium channel SCN5A. *Cardiovasc Res* 57(4): 1079-84.

Cingolani HE, Perez NG, Pieske B, von Lewinski D, Camilion de Hurtado MC (2003) Stretch-elicited Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activation: the autocrine/paracrine loop and its mechanical counterpart. *Cardiovasc Res*, 57(4): 953-60.

Von Lewinski D, Stumme B, Maier LS, Luers C, Bers DM, Pieske B (2003) Stretch-dependent slow force response in isolated rabbit myocardium is Na<sup>+</sup> dependent. *Cardiovas Res*, 57(4): 1052-61.

von Lewinski D, Voss K, Hulsman S, Kögler H, Pieske B (2003) Insulin-like growth factor-1 exerts Ca<sup>2+</sup>-dependent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circ Res*, 92(2): 169-76.

### 3. Organregeneration bei Herzinsuffizienz

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit dem Thema Organregeneration bei Herzinsuffizienz.

Entsprechend dem Pathomechanismus der Herzinsuffizienz ergeben sich für die Organregeneration zwei Hauptansatzpunkte. Erstens die Korrektur des veränderten Phänotyps und zweitens der Ersatz der untergegangenen Zellen

Die Korrektur des Phänotyps kann einerseits pharmakologisch und biochemisch in Angriff genommen werden, dementsprechend werden Untersuchungen an isolierten Zellen und an multizellulären Präparaten durchgeführt um den Einfluss dieser Interventionen auf die Funktion zu analysieren. Andererseits kann molekular eine Korrektur des Phänotyps

durch Gentransfer erreicht werden. Die Arbeitsgruppe hat eine Technik zum effizienten adenoviralen Gentransfer in multizelluläres Herzmuskelgewebe entwickelt und eine Kulturtechnik erarbeitet, die es ermöglicht, das Muskelgewebe nach dem adenoviralen Gentransfer zu untersuchen. In mehreren Studien wurden Adenoviren mit entsprechenden Genen hergestellt, die funktionelle Veränderung nach Gentransfer wird überprüft. Mehrere Projekte beschäftigen sich mit der Organregeneration durch Zelltransplantation. Hier werden sowohl Untersuchungen mit embryonalen Stammzellen als auch mit adulten Stammzellen durchgeführt. Hier werden menschliche Stammzellen und Stammzellen aus verschiedenen Tiermodellen verwendet. Im Reagenzglas werden diejenigen Faktoren analysiert, die dazu führen, dass sich aus den Stammzellen Herzmuskelzellen entwickeln. Dies erfolgt durch Inkubation der Zellen in verschiedenen Chemikalien als auch durch Co-Inkubation der Zellen mit erwachsenen oder neonatalen Herzmuskelzellen. Weiterhin wird in einem *in-vivo* Modell die Stammzell-Transplantation nach Herzinfarkt analysiert. Hierbei wird durch Verschluss einer Herzkranzarterie mit einem Katheterballon am „Göttinger Minischwein“ ein Herzinfarkt induziert. Anschließend werden nach Wiedereröffnung des Gefäßes Stammzellen, die zuvor am gleichen Tier entnommen wurden und durch genetische Veränderungen markiert wurden, appliziert. Anschließend wird das Schicksal dieser Stammzellen histologisch und funktionell untersucht. Die Genexpression der Stammzellen in der Differenzierungsphase zur Herzmuskelzelle wird mittels Gen-Chip-Analysen untersucht. Spermatogoniale Stammzellen werden im Hinblick auf ihre Pluripotenz untersucht.

### 3. Organ Regeneration in Heart Failure

Several groups are interested in developing organ regeneration strategies. According to the pathophysiological mechanisms there are two main foci in myocardial organ regeneration. Firstly, correction of the altered phenotype, and secondly, cell transplantation.

Correction of the phenotype can be performed pharmacologically or biochemically on the one hand or using gene transfer on the other. The group has developed a technique for highly efficient adenoviral gene transfer in multicellular myocardial preparations. Furthermore, a technique to study gene transfer in multicellular preparations in a long-term culture system has been developed. A number of genes of interest have been cloned into adenoviruses, and functional consequence of adenovirus-mediated gene transfer has been studied. One group is interested in organ regeneration by cell transplantation. Studies with embryonal and adult stem cells are performed. There are two approaches: First the *in-vitro* approach aims to transdifferentiate embryonal or adult stem cells in cardiomyocytes using different chemical substances, as well as co-culture with other cells. The *in-vivo* approach uses a pig model of myocardial infarction. Stem cells are applied using coronary catheterisation and intracoronary injection of stem cells which have been obtained from the same animal

two weeks before. Proliferation and differentiation of stem cells are studied in the myocardium. Transcriptome analysis of stem cells is done by gene array techniques. Spermatogonial stem cells are investigated regarding their pluripotency.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß

Dr. med. Tim Seidler

Dr. Kaomi Guan-Schmidt

#### Kooperationen | Cooperations

Prof. A. Wobus, IPK, Gatersleben

Prof. J. Brockmöller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. G. Smith, Institute of Biomedical and Life Sciences, University of Glasgow, UK

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Czyz J, Guan K, Zeng Q, Nikolova T, Meister A, Schönborn F, Schuderer J, Kuster N, Wobus AM (2004) High frequency electromagnetic fields (GSM signals) affect gene expression levels in tumor suppressor p53-deficient embryonic stem cells. *Bioelectromagnetics*, 25(4): 296-307.

Dressel R, Raja SM, Honing S, Seidler T, Froelich CJ, Von Figura K, Gunther E (2004) Granzyme-mediated cytotoxicity does not involve the mannose 6-phosphate receptors on target cells. *J Biol Chem*, 279(19): 20200-10. Epub 2004 Feb 25.

Hermann HP, Arp J, Pieske B, Kögler H, Baron S, Janssen PM, Hasenfuss G (2004) Improved systolic and diastolic myocardial function with intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 6(2): 213-8.

Höcht-Zeisberg E, Kahnert H, Guan K, Wulf G, Hemmerlein B, Schlott T, Tenderich G, Körfer R, Raute-Kreinsen U, Hasenfuss G (2004) Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur Heart J*, 25(9): 749-58.

## 4. Pneumologie

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weisen häufig nächtliche Atmungsstörungen auf, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Um die Prävalenz dieser Atemstörungen zu evaluieren, untersuchen wir unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung multizentrisch 200 Patienten polysomnographisch. Weiter wird ein Kollektiv mit diastolischer Dysfunktion untersucht. Unter unserer Leitung wird eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie zur Therapie der Cheyne-Stokes Atmung mittels nächtlicher Sauerstoffapplikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz über drei Monate durchgeführt. Eingeschlossen werden 66 Patienten, der Endpunkt ist die körperliche Leistungsfähigkeit. Der Effekt des atrialen Overdrive-Pacing wird in zwei Studien evaluiert.

Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wird in Zukunft deutlich zunehmen. Etwa im Jahr 2020 wird die COPD nach den kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache darstellen. Wir beschrieben kürzlich mit der Mikroneurographie eine ausgeprägte sympathische Aktivierung bei Patienten mit respiratorischer Partialinsuffizienz. Weiter zeigten wir für Theophyllin einen sympathoexzitatorischen Effekt, der die epidemiologisch beschriebene Exzess-Mortalität der Substanz bei kardial erkrankten Patienten zu erklären vermag.

Die sympathische Aktivierung hat vielfältige negative Wirkungen, die die Symptomatik der respiratorischen Insuffizienz aggravieren. Diesbezügliche Therapieansätze untersu-

chen wir in einem Maus-Modell und einer klinischen Studie. Die neutrophile Elastase, spielt in der Pathogenese der COPD beim Menschen eine wesentliche Rolle. Es wird daher ein COPD-Modell mittels trachealer Applikation pankreatischer Elastase zur Quantifizierung organspezifischer Folgen der neurohumoralen Aktivierung benutzt. In der klinischen Studie werden 60 Patienten mit COPD randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind mit einem AT1 Blocker behandelt und die Lungenfunktion, die Muskelkraft und die Lebensqualität untersucht.

Die Herzinsuffizienz ist ein Risikofaktor für die Entstehung der Pneumonie. Das Surfactant-System ist in der Pathogenese der Pneumonie wesentlich beteiligt. Am Herzinsuffizienz Modell der Maus wird daher folgende Hypothese untersucht: Die Herzinsuffizienz führt zu einem interstitiellem und alveolärem Ödem mit konsekutiver Alteration des Surfactant, insbesondere des SF-A, und begünstigt so das Auftreten einer Pneumonie.

Die sympathische Aktivität zeigt eine große interindividuelle Varianz und eine bemerkenswerte intraindividuelle Konstanz. Dies legt einen genetischen Hintergrund nahe. Daher werden bei bereits mikroneurographisch untersuchten Probanden Polymorphismen adrenerger Rezeptoren ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\alpha_2$ ) und der Enzyme des Katecholaminstoffwechsels (Monoaminoxidase, Catechol-O-Methyltransferase) analysiert. In einer weiteren Studie wird nach Polymorphismen, die das Auftreten einer Bleomycin induzierten Lungenschädigung prädictieren, unter Nutzung der Daten der BAGCOPP Studie gesucht (Bleomycin-Hydrolase, Surfactant-Protein C, Plasminogen Aktivator Inhibitor, Interleukine).

## 4. Pneumology

Patients with chronic heart failure often suffer from sleep disordered breathing. Such sleep disordered breathing is associated with increased mortality in these patients. With support from the Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (German Sleep Society), we evaluate 200 patients with chronic heart failure by polysomnography to assess the prevalence of sleep disordered breathing. Patients with diastolic dysfunction are also investigated. A randomised placebo controlled multicentre study on therapy of Cheyne-Stokes respiration using nocturnal oxygen has been conducted in 66 patients with heart failure. In two studies, we have evaluated the effects of atrial overdrive-pacing. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) will markedly increase in the coming years. In the year 2020, COPD will be the second most frequent cause of death. We have recently described a pronounced sympathetic activation in patients with COPD. Furthermore, we have demonstrated that Theophyllin has a sympathoexcitatory effect that might explain the excess-mortality described in epidemiologic studies in patients with cardiac comorbidity.

Sympathetic activation has multiple negative effects that might aggravate COPD. Therapeutic concepts concerning this target are evaluated in an animal model and in a clinical study.

Neutrophil elastase plays an important role in pathogenesis of human COPD. Therefore, we have developed a COPD mouse model with tracheal application of pancreatic elastase for the quantification of organ-specific effects of neurohumoral activation in COPD.

Heart failure is a key risk factor for pneumonia. Surfactant is essential in the pathogenesis of pneumonia. In the murine aortic banding model with chronic heart failure, we are therefore investigating whether heart failure with pulmonary oedema leads to alteration in surfactant production and thereby in the development of pneumonia.

Sympathetic activity evaluated by microneurography shows large interindividual variance but intraindividual stability. This suggests a genetic influence. Therefore, we have analyzed polymorphism of adrenergic receptors ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  and  $\alpha_2$ ) and of enzymes (Monoaminoxidase, Catechol-O-Methyltransferase). Bleomycin induces interstitial lung disease. In another study, we evaluate polymorphism that might predict lung disease following bleomycin for treatment of lymphoma.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. T. Raupach

Prof. Dr. Stefan Andreas

#### Kooperationen | Cooperations

Prof. L. Bernardi, Abteilung Kardiologie, Universität Pavia, Italien

Prof. Dr. Brockmöller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. C.-P. Criée, Abteilung Pneumologie, KKH Weende, Göttingen

PD Dr. Ch. Herrmann, Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Herting Abteilung Pädiatrie I mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. G. Noll, Abteilung Kardiologische Forschung, Universität Zürich, Schweiz

PD Dr. Welte, Bereich Pneumologie, Universität Magdeburg

#### Drittmittelförderung | Funding

Deutsche Atemwegsliga, Forschungsstipendium für Dr. G. Hagenah, 2002-2003

Deutsche Stiftung für Herzforschung, 2001-2004

DFG, Normalverfahren, An 260/2-2, 2001-2003

Fa. Sanofi-Synthelabo, Berlin

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S, Andreas S (2006) Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*, 27(4): 386-92.

Andreas S, Reiter H, Lüthje L, Delekat A, Grunewald RW, Hasenfuss G, Somers VK (2004) Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation*, 110(15):2157-62.

Hagenah G, Andreas S, Konstantinides S (2004) Accidental left ventricular placement of a defibrillator probe due to a patent foramen ovale in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *ACTA Cardiol* 59(4):449-51.

Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, Luscher TF, Noll G (2003) Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest*, 123(2):366-71.

## 5. Thrombose – Fibrinolyse – Atherosklerose

Atherosklerose ist ein chronischer Entzündungs- und Wundheilungsprozess der Gefäßwand, dessen gefürchtete Komplikation die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit nachfolgender Thrombose darstellt. Das Plasminogen-/Plas-

min- oder fibrinolytische System spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie von Erkrankungen, die mit Gewebsverletzung und Wundheilung einhergehen, möglicherweise auch bei der Atherosklerose und Atherothrombose. Mit Hilfe des Eisenchlorid-Modells einer experimentellen Endothelverletzung an der *A. carotis* der Maus untersuchen wir mittels histochemischer und molekularbiologischer Techniken die Bedeutung bestimmter fibrinolytischer Faktoren (tPA, uPA, PAI-1) für den vaskulären Wundheilungsprozess und die Neointimabildung. Bei Wildtyp- und Knockoutmäusen konnten wir zeigen, dass tPA die Neointimabildung durch Förderung der Fibrinolyse reduziert, während uPA für die Zellmigration in der Gefäßwand im Rahmen der Thrombusorganisation von Bedeutung ist. Bei hypercholesterinämischen Apolipoprotein E-Knockout (ApoE<sup>-/-</sup>) Mäusen konnten wir kürzlich die pathophysiologische Bedeutung des in der Gefäßwand exprimierten PAI-1 für die erhöhte Thrombogenität bei Hypercholesterinämie und für die Progression der Atherosklerose nachweisen. An kultivierten glatten Muskelzellen untersuchen wir die Bedeutung von PAI-1 und uPA für die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen und durch Knochenmarkstransplantation bei der Maus die Beteiligung hämatopoetischer Vorläuferzellen an der Akkumulation glatter Muskelzellen in der Neointima und am Wachstum atherosklerotischer Plaques. Basierend auf unseren Erkenntnissen werden die Möglichkeiten einer lokal begrenzten therapeutischen Beeinflussung des fibrinolytischen Systems mittels Antisense-Oligonukleotiden oder RNAi zunächst ebenfalls im Tiermodell evaluiert. In weiteren experimentellen und klinischen Projekten wird die lipidunabhängige, „direkte“ anti-atherothrombotische Wirkung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) sowie die Wirkung eines mehrwöchigen Ausdauertrainings und einer Lebensstilmodifikation auf die Entwicklung und Progression der Atherosklerose untersucht. Diese Studien sollen zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen der Atherothrombose und Progression der Atherosklerose beitragen.

Atherosklerose und Atherothrombose treten häufig im Zusammenhang mit Adipositas und dem metabolischen Syndrom auf. Kürzlich konnten wir zeigen, dass das Adipozytenhormon Leptin eine direkte, rezeptor-vermittelte Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und arterielle Thrombose hat. Mit Hilfe von Leptinbindungsstudien und Rezeptoranalysen wird aktuell der intrazelluläre Signalweg von Leptin bei der Thrombozytenaggregation erforscht. Ausserdem untersuchen wir bei Leptin-defizienten (ob/ob) und Leptin-Rezeptor-defizienten (db/db) Mäusen, welche Pathomechanismen für die Wirkung von Leptin auf die Neointimabildung nach Endothelverletzung eine Rolle spielen. Ziel ist ein besseres pathophysiologisches Verständnis der Zusammenhänge zwischen Adipositas und kardiovaskulärer Mortalität.

## 5. Thrombosis – Fibrinolysis – Atherosclerosis

Atherosclerosis is a chronic inflammatory and wound healing process in the artery lining. Rupture and thrombosis of advanced atherosclerotic lesions is the most feared clinical

complication of the disease. The fibrinolytic (plasminogen-plasmin) system is involved in the pathophysiology of several diseases which are characterised by tissue injury and remodeling, possibly including atherosclerosis and atherothrombosis. We have, therefore, applied the ferric chloride model of carotid artery injury in a mouse to investigate the pathomechanisms of atherosclerosis progression, particularly the role of the fibrinolytic factors tPA, uPA and PAI-1, in vascular wound healing and neointima formation. Our recent studies in wild-type and knockout mice showed that tPA reduces neointima formation through its effects on intravascular thrombolysis, whereas uPA promotes cell migration in the vessel wall leading to thrombus organisation and luminal narrowing. Furthermore, we have demonstrated the importance of vascular (over)expression of PAI-1 for the prothrombotic phenotype of hypercholesterolemic apolipoprotein E-knockout mice, and for the progression of atherosclerotic lesions in these animals. Apart from studying the effects of PAI-1 and uPA on the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells in culture, the feasibility and potential therapeutic implications of local modulation of fibrinolytic activity using anti-sense oligonucleotides or RNAi is currently investigated in an animal model. In addition, we are performing bone marrow transplantation experiments in a mouse to study the involvement of circulating hematopoietic stem cells in the pathophysiology of neointima formation (smooth muscle cell accumulation) after injury, and the development of atherosclerotic plaques. Further experimental and clinical projects focus on the direct anti-atherothrombotic effects of statins, and the effects of physical training and lifestyle modification in the development and progression of atherosclerosis.

Atherosclerosis and atherothrombosis are frequently associated with obesity and the metabolic syndrome. We have recently demonstrated that the adipocyte hormone leptin has a direct, receptor-mediated effect on platelet aggregation and arterial thrombosis. We are currently in the process of identifying the leptin receptor on platelets and the intracellular signalling pathways by which leptin exerts its prothrombotic effects. Moreover, the effects of leptin on neointima formation after vascular injury are investigated using leptin-deficient *ob/ob* and leptin receptor-deficient *db/db* mice. We expect that these studies will improve our understanding of the link between obesity and mortality due to cardiovascular disease.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Jun. Prof. Dr. med. Katrin Schäfer

Prof. Dr. med. Stavros Konstantinides

#### Kooperationen | Cooperations

PD Dr. Gustav Dobos, Klinikum Essen-Mitte

Prof. Dr. David Loskutoff, The Scripps Research Institute, Department of Cellular Biology, Division of Vascular Biology, La Jolla, California, USA

Prof. Dr. Bernard Lebleu, Institut Génétique Moléculaire, Montpellier Université, Frankreich

Prof. Dr. Michael Oellerich, Dr. Lutz Binder, Abteilung Klinische Chemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

#### Drittmittel | Funding

DFG, Scha 808/3-1, 2001-2003

EU, Marie-Curie Fellowship, 2002-2003

Fa. Boehringer, Ingelheim

Fa. Astra-Zeneca, Macclesfield, Cheshire, UK

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Koschnick S, Konstantinides S, Schäfer K, Crain K, Loskutoff DJ (2005) Thrombotic phenotype of mice with a combined deficiency in plasminogen activator inhibitor 1 and vitronectin. *J Thromb Haemost*, 3(10): 2290-5.

Schäfer K, Kaiser K, Konstantinides S (2005) Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. *Thromb Haemostasis*, 93(1): 145-52.

Konstantinides S (2004) Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am J Cardiovasc Drugs*, 4(2): 69-74.

Konstantinides S, Schäfer K, Neels JG, Dellas C, Loskutoff DJ (2004) Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vas*, 24(11): 2196-201. Epub 2004 Sep 30.

Pynn M, Schäfer K, Konstantinides S, Halle M (2004) Exercise training reduces neointimal growth and stabilizes vascular lesions developing after injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109(3): 386-92. Epub 2003 Dec 29.

Schäfer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff DJ, Konstantinides S (2004) Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vas*, 24(1): 112-7. Epub 2003 Nov 13.

Konstantinides S (2003) Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? *Yes. J Thromb Haemost* 1(6):1127-9.

Schäfer K, Müller K, Hecke A, Mounier E, Goebel J, Loskutoff DJ, Konstantinides S (2003) Enhanced thrombosis in atherosclerosis-prone mice is associated with increased arterial expression of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vas*, 23(11): 2097-103.

Schäfer K, Neuhaus P, Kruse J, Braun T (2003) The homeobox gene *Lbx1* specifies a subpopulation of cardiac neural crest necessary for normal heart development. *Circ Res*, 92(1): 73-80.

## 6. Elektrophysiologie

Die chronische Herzinsuffizienz ist häufig mit atrialen und ventrikulären Herzrhythmusstörungen verbunden, wobei die Patienten häufig unter Vorhofflimmern und unter ventrikulären Herzrhythmusstörungen leiden. Diese Patienten haben ein hohes Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Die Therapie mit Kardiovertern-Defibrillatoren (ICDs) gilt heutzutage als etabliertes und bestes Therapiekonzept, um die Patienten vor lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen zu bewahren. Darüber hinaus sind in den letzten Jahren für Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und intraventrikulären Leitungsstörungen (Schenkelblock) Geräte entwickelt worden, die über eine Stimulierung des rechten und linken Ventrikels eine Resynchronisierung des elektrischen Ablaufes im Herzen ermöglichen. Um die Therapie mit diesen Geräten zu optimieren, werden von Seiten der herstellenden Firmen neue diagnostische und therapeutische Algorithmen in die Geräte implementiert, die wir in unseren Patientenkollektiven untersuchen. Wir haben dabei einen Schwerpunkt auf die Diskriminierung supraventrikulärer von ventrikulären Rhythmusstörungen gelegt und untersuchen hier in Kooperation mit anderen Zentren ein neues QRS-Breitenkriterium. Unter unserer Leitung wird eine multizentrische Studie durchgeführt, in dem der Algorithmus PR-Logic, der ebenfalls zur Diskriminierung supraventrikulärer von ventrikulären Rhythmusstörungen dient, eingehend untersucht wird.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, bei denen ein biventrikuläres System implantiert wird, untersuchen wir multizentrisch unter unserer Leitung den Zusammenhang

zwischen Herzfrequenzvariabilität, körperliche Belastungsfähigkeit und der Lebensqualität.

Unter unserer Leitung wird darüber hinaus eine Stimulationsstudie bei Patienten mit Schlafapnoe durchgeführt.

Die Therapie von Vorhofflimmern ist nach wie vor ein wesentliches klinisches Problem in der Kardiologie. Neben der Therapie mit Antiarrhythmika und der interventionellen Therapie mittels Katheterablation hat sich in den letzten Jahren ein neues Konzept entwickelt, das auf der präventiven und therapeutischen Stimulation der Vorhöfe beruht. Dazu haben wir an einer multizentrischen Studie über präventives und therapeutisches Pacing bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz teilgenommen. Jetzt untersuchen wir monozentrisch randomisiert, welche speziellen präventiven und therapeutischen Stimulationsformen bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern die günstigsten Varianten darstellten.

Zusammen mit der Abteilung Psychosomatik untersuchen wir sympatiktone und vagale Effekte bei herzinsuffizienten Patienten mit Rhythmusstörungen, die sich psychischem Stress unterziehen.

Studien werden auch zur Katheterablation von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführt.

## 6. Electrophysiology

Chronic heart failure is often combined with atrial and ventricular arrhythmias. In addition patients often suffer from atrial fibrillation and have a higher risk of a cardiac death. The routinely used therapeutically [optimal/ideal] concept in this situation is implantation of a cardioverter defibrillator (ICD) to avoid potentially lethal arrhythmias.

During the last years, special devices with biventricular pacing were implanted in patients with reduced left ventricular function and complete intraventricular block. These devices resynchronise the electrical excitation of the heart. In order to optimise device therapy new diagnostic and therapeutic algorithms were implemented in ICDs and biventricular devices in our centre. We are evaluating some special algorithms of these devices for discrimination between supraventricular and ventricular arrhythmias. In patients with a one chamber ICD QRS-criteria such as QRS width and the new wavelet criterion have now been evaluated. In patients with dual chamber ICDs, the PR-Logic algorithm is still to be evaluated.

We are looking into R-R-interval variability of the heart and the connection to quality of life in patients with chronic heart failure who have undergone biventricular implantation.

In 2003 we began to evaluate the effects of atrial overdrive pacing in patients with apnoea.

Atrial fibrillation is a significant clinical problem that is still way out of complete solution. Therapy with antiarrhythmic drugs and interventional therapy with ablation are essential therapeutical options, as well as the new concept of preventive and therapeutic stimulation of the atria. To further evaluate the effect of preventive and therapeutic atrial stimulation, we have participated in a multicentre study. Our centre is now

investigating which forms of preventative and therapeutic stimulation of the atria are most effective in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

In cooperation with the Department of Psychosomatics, we are looking for sympathal and vagal influences and reactions in patients with chronic heart failure who are subjected to stress test.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Markus Zabel

Prof. Dr. med. Christina Unterberg-Buchwald

### Kooperationen | Cooperations

PD Dr. Ch. Hermann, Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. C.-P. Criée, Abteilung Pneumologie, Krankenhaus Weende, Göttingen

### Drittmittel | Funding

Fa. Medtronic, Düsseldorf

Fa. Guidant, Gießen

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Vollmann D, Ahern T, Gerritse B, Canby RC, Zenker D, Binner L, Kimber SK, Unterberg C (2003) Worldwide evaluation of a defibrillation lead with a small geometric electrode surface for high-impedance pacing. *Am Heart J*, 146(6):1066-70.

Vollmann D, Luethje L, Zenker D, Domhof S, Unterberg C (2003) Subthreshold test pulses versus low energy shock delivery to estimate high energy lead impedance in implanted cardioverter defibrillator patients. *Pace*, 26 (1 Pt 2):457-60.

Vonhof S, Feuerstein G, Siren AL (2003) Characterization of binding kinetics of [3H]Tyr-D-Arg2-Phe-Sar4 at opioid receptors. *Eur J Pharmacol*, 473(2-3):127-34.

Vonhof S, Gudka BD, Siren AL (2003) Tolerance and dependence following chronic intracerebroventricular infusions of Tyr-D-Arg2-Phe-Sar4 (TAPS). *Eur J Pharmacol*, 459(1):41-8.

## 7. Molekulare Elektrophysiologie und Bildgebung

Die Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe unter der Leitung von PD Dr. Lars Maier beschäftigt sich mit der zellulären und molekularen Elektrophysiologie und der Bildgebung im Hinblick auf subzelluläre Ionenströme und Konzentrationen. Schwerpunktthema ist die Hypertrophie und die Herzinsuffizienz. Darüber hinaus liegt der Fokus auf der Analyse der Bedeutung der CaM-Kinase für die Regulation der Signaltransduktion und der Elektrophysiologie. Hierbei werden adenoviraler Gentransfer als auch transgene Tiere/Knock-out Tiere eingesetzt und die Bedeutung der CaM-Kinase sowohl elektrophysiologisch und bildgeberisch untersucht. Wesentliche Befunde sprechen für eine Relevanz der CaM-Kinase in der Entstehung von Arrhythmien bei Herzinsuffizienz und in der Bedeutung der Aktivierung des Natriumstroms und der Natriumüberladung der Zelle.

## 7. Molecular Electrophysiology and Imaging

Under the supervision of PD Dr. Lars Maier, the Emmy-Noether Junior Research Group is engaged in investigating cellular and molecular electrophysiology and imaging in terms of subcellular ion flows and concentration. The central topic is hyper-

trophy and heart failure. Moreover, the group also examines the significance of CaM-Kinase for the regulation and signal transduction in electrophysiology, thereby using adenoviral gene transfer as well as transgenic animal models. Fundamental findings speak for the relevance of CaM-Kinase in the development of arrhythmia in heart failure and in the importance of activating sodium flow and the increase in cell sodium.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Lars Maier

### Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Don Bers, Department of Physiology, La Jolla University Chicago, USA

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Maier LS, Wahl-Schott C, Horn W, Weichert S, Pagel C, Wagner S, Dybkova N, Müller OJ, Näbauer M, Franz WM, Pieske B (2005) Increased SR Ca<sup>2+</sup> cycling contributes to improved contractile performance in SERCA2a-overexpressing transgenic rats. *CARDIOVASC RES*, 67(4): 636-46.

Ziolo MT, Maier LS, Piacentino V 3rd, Bossuyt J, Houser SR, Bers DM (2004) Myocyte nitric oxide synthase 2 contributes to blunted beta-adrenergic response in failing human hearts by decreasing Ca<sup>2+</sup> transients. *CIRCULATION*, 109(15): 1886-91. Epub 2004 Mar 22.

Maier LS, Zhang T, Chen L, DeSantiago J, Brown JH, Bers DM. Transgenic CaMKII $\delta$  overexpression uniquely alters cardiac myocyte Ca<sup>2+</sup> handling: reduced SR Ca<sup>2+</sup> load and activated SR Ca<sup>2+</sup> release. *Circ Res*, 92(8):904-11.

Wagner S, Seidler T, Picht E, Maier LS, Kazanski V, Teucher N, Schillinger W, Pieske B, Isenberg G, Hasenfuss G, Kogler H (2003) Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-exchanger overexpression predisposes to reactive oxygen species-induced injury. *Cardiovasc Res*, 60(2): 404-12.

## Anhang | Appendix

### Habilitationen

Maier LS, Die Bedeutung der Ca<sup>2+</sup>-Calmodulin abhängigen Proteinkinase II (CaMKII) für das sarkoplasmatische Retikulum (SR) bei kardialer Hypertrophie und Herzinsuffizienz. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Schäfer K, Proatherosklerotische und prothrombotische Faktoren aus dem Fettgewebe: Einsichten in die Bedeutung des antifibrinolytischen Proteins Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und des appetitregulierenden Hormons Leptin für das kardiovaskuläre Risiko bei Adipositas. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Vonhof S, Charakterisierung der pharmakologischen und rezeptorbiochemischen Eigenschaften des Dermorphin-Analogs Tyr-D-Arg2-Phe-Sar4 (TAPS). Habilitation Universität Göttingen 2004.

### Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

#### Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Fialka F, Dr. med., Die Bedeutung transsarkolemaler Ionentransporte für die verzögerte Phase der positiven Inotropie nach Vorlaststeigerung von Kaninchen- und Menschenmyokard. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Kahnert H, Dr. med., Einwanderung und Differenzierung extrakardialer Vorläuferzellen nach Myokardinfarkt bei herztransplantierten Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Lauterbach A, Dr. med., Dehnungsabhängige Aktivierung der p44/42-MAPK, p90rsk und der p38-MAPK im menschlichen Myokard. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Pynn M, Dr. med., The Effect of Exercise Training on Neointimal Growth and Stability of Vascular Lesions Developing After Injury in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Voß K, Dr. med., Untersuchungen zu akuten funktionellen Effekten und Signaltransduktionsweg von IGF-1 am Humanmyokard. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Denkmann J, Dr. med., Bedeutung von veränderten Expressionsmustern Kalzium-regulierender Transportproteine für die kontraktile Funktion des insuffizienten menschlichen Myokards. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Domeier E, Dr. med., Einfluss der SERCA2a-Überexpression auf die Kontraktilität und den Energiestoffwechsel im transgenen Myokard der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Emami S, Dr. med. dent., Kontraktilität kultivierter Kardiomyozyten nach adenoviralem Gentransfer des Natrium-Calcium-Austauschers. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Fabricius J, Dr. med., Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirkung von Irbesartan auf Lungenfunktion und körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD). Dissertation Universität Göttingen 2005.

Fritz O, Dr. med., Nachweis und Lokalisation von Endothelin-Converting-Enzyme-1 und Endothelin-1 am menschlichen Ventrikelmyokard. Vergleich zwischen nicht insuffizienten und terminal insuffizienten Herzen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Hensmann G, Dr. med., Hydroxylradikalinduzierte Schädigung des Myokards: Mechanismen der intrazellulären Calciumüberladung. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Knies A, Dr. med., Stentimplantation bei chronischen Koronarokklusionen unter intravaskulärer Ultraschallkontrolle – Akut- und Langzeitergebnisse. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Stange T, Dr. med., Echokontrastmittel können die ultraschallvermittelte Thrombolyse venöser Thromben in einem In-vitro-Perfusionssystem beschleunigen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Stevens J, Dr. med., Automatische atriale antitachykardie Stimulation zur Terminierung spontan auftretender atrialer Tachyarrhythmien – Klinische Erfahrungen mit einem neuen Zweikammerherzschrittmachersystem. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Urbanke D, Dr. med., Vergleich zwischen elektiver Stentimplantation und Ballonangioplastie nach Rekanalisation von chronischen Koronararterienverschlüssen – Eine randomisierte, prospektive Studie mit quantitativer Koronarangiografie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Wagner S, Dr. med., Die Bedeutung des Natrium-Kalzium-Austauschers für die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Sauerstoffradikalen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Arp J, Dr. med., Einfluß von intrakoronarem Pyruvat auf die systolische und diastolische Herzfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Bauerle H, Dr. med., Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität als Marker für die Risikostratifizierung bei leicht- und schwergradigen Aortenstenosen und Aorteninsuffizienzen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Hellige H, Dr. med. dent., Untersuchungen zur Förderleistung und Pumpenmechanik des „Simplified-Ventricular Assist Device“ („S-VAD“) in einem Modellkreislauf. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Hruska N, Dr. med., Stellenwert der kardialen Troponine T und I in der Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Just M, Dr. med., Effektivität und Komplikationen temporärer Vena-cava-Filter – Ergebnisse bei 114 konsekutiven Patienten der Göttinger Universitätsklinik über einen Zeitraum von sechs Jahren. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Maaß A, Dr. med., Die Bedeutung des Sarkoplasmatischen Retikulums und der Myofibrille für die Entstehung der durch Hydroxylradikale induzierten kontraktilen Dysfunktion des Myokards. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Nolte V, Dr. med., Troponin in der Risikostratifizierung von älteren Patienten mit akutem Thoraxschmerz. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Nothoff J, Dr. med., Die intrathekale humorale Immunantwort gegen Herpes-Simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 bei peripherer Fazialisparese, Polyradikulitis, viraler Meningitis und Meningoenzephalitis. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Puls M, Dr. med., Entwicklung und Evaluation dreier chromatographischer Messverfahren (HPLC) zur Bestimmung antibiotischer Plasmakonzentrationen und Vorbereitung eines klinischen Drug Monitoring. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Raupach T, Dr. med., Intrazellulärer pH in spannungsgeklammten dorsalen Vagusneuronen der Ratte bei verschiedenen metabolischen Störungen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schaller C, Dr. med., Phänotypveränderung im atrialen Myokard als Ursache der gestörten kontraktilen Funktion bei Vorhofflimmern. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schüttert J, Dr. med., Untersuchungen zum Stoffwechsel und Transport des organischen Osmolytes Sorbit in interstitiellen Zellen der inneren Medulla der Ratteniere. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Stumme B, Dr. med., Die Aktivierung subzellulärer Signaltransduktionsmechanismen nach Dehnung von Human- und Kaninchenmyokard. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Felgendreher R, Dr. med., Die proliferative Gefäßwandreaktion am Göttinger Mischschweinmodell nach Stentimplantation in den Koronararterien. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Jöster K, Dr. med., Der kardiogene Schock nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) im Rahmen eines akuten Vorderwandinfarktes: Gibt es prädispositive Faktoren der Entstehung und der Krankenhausletalität? Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schroeter M, Dr. med., Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von Östrogenen – Bedeutung endothelial gebildeter Sauerstoffradikale. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Zeyn T, Dr. med., Extravasal applizierter Ultraschall verbessert die Thrombolyse in einem in-vitro-Perfusionsmodell für venöse Thromben. Dissertation Universität Göttingen 2003.

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

#### Prof. Dr. G. Hasenfuß

Europäischer Vertreter des Basic Cardiovascular Sciences Executive Committee der American Heart Association. Fellow der American Heart Association 2001, F.A.H.A. Mitglied im Council der International Society for Heart Research (2001). Ordentliches Mitglied der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen (2002).

Sprecher der Forschungskommission Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität (2000-2001). Sprecher des Sonderforschungsbereichs SFB Transregio 2 der Georg-August-Universität (seit 1/2001). Sprecher des Standorts Göttingen, Nationales Genomforschungsnetz Herz-Kreislauf (seit 4/2001).

Arbeitsgruppen „Herzinsuffizienz“ und „Myokardiale Funktion und Energetik“ der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Arbeitsgruppen „Myocardial Function“ und „Heart Failure“ der European Society of Cardiology.

#### Prof. Dr. S. Konstantinides

Arbeitsgruppe „Pulmonary Circulation“ der European Society of Cardiology. Mitglied im „Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology“ der American Heart Association. Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Hämostasie und Fibrinolyse“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft „Lungenembolie“

#### Prof. Dr. S. Andreas

Arbeitsgruppe „Kreislauf und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung. Sektion „Kardiovaskuläre Interaktion“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Working Group „Sleep and breathing“ der European Respiratory Society. Working Group „Cardiac rehabilitation and exercise physiology“ der European Society of Cardiology.

### Herausgebertätigkeit | Editorial Work

#### Prof. Hasenfuß

Editorial Boards: Circulation Research, Circulation, Cardiovascular Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Basic Research in Cardiology, Clinical Cardiology, Zeitschrift für Kardiologie

### Internationale wissenschaftliche Kooperationen

#### International Scientific Cooperations

Prof. L. Bernardi, Abteilung Kardiologie, Universität Pavia, Italien

Prof. Dr. Don Bers, Department of Physiology, Loyola University Chicago, USA

Prof. Chen, Department of Physiology, La Jolla University Chicago, USA

Prof. Dr. Steve Houser, Department of Physiology, Temple University, Philadelphia, USA

Prof. Dr. Litsa Kranias, Department of Biochemistry, University of Cincinnati, USA

Prof. Dr. Bernard Lebleu, Institut Génétique Moléculaire, Montpellier Université, Frankreich

Prof. Dr. David Loskutoff, The Scripps Research Institute, Department of Cellular Biology, Division of Vascular PD Biology, La Jolla, California, USA

Dr. G. Noll, Abteilung Kardiologische Forschung, Universität Zürich, Schweiz

Prof. G. Smith, Institute of Biomedical and Life Sciences, University of Glasgow, UK

### Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Bedeutung von Sorcin für die elektromechanische Kopplung des Herzens“ (Seidler)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Verbesserung der Herzfunktion bei MLP-Knockoutmäusen durch adenoviralen in vivo Gentransfer von MLP oder FKBP12.6“ (Unsold)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Systematische Untersuchung der Wirkung von Leptin auf die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in vitro: Bedeutung für Neointimabildung und Atherogenese“ (Koschnick)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Myokardiale Expression und Funktion der neuronalen NO-Synthase (NAS I) in der Herzinsuffizienz und bei Ausdauertraining“ (Post)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Die Bedeutung der Ca-Calmodulin Proteinkinase II (CaMKII) für die Erholung von Kontraktionskraft und Ca-Transienten unter Azidose am Herzen“ (Maier)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Differenzierung lastabhängiger und neurohumoraler Proteomveränderungen des Myokards im Mausmodell des Elastase induzierten Lungenemphysems“ (Lüthje)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Bedeutung subzellulärer Natrium- und Kalziumkompartimente für die elektromechanische Kopplung bei Herzinsuffizienz“ (Picht)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Small interfering double stranded RNA (siRNA) zur Hemmung der vaskulären Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 Expression: Untersuchung der Auswirkungen auf die Progression und thrombotischen Komplikationen der Atherosklerose an einem Maus-modell“ (Hecke)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Charakterisierung des Leptinsignalwegs in Thrombozyten zur Aufklärung einer interindividuell verschiedenen Leptinresponsivität“ (Dellas)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Die Rolle der Endothelial-Mesenchymalen Transition (EndMT) bei der kardialen Fibrose“ (Zeisberg)

### Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Darya Zibrova, MSc in Biologie, GK 335, 03/2001-02/2004

### Gastwissenschaftlerinnen | Guest Scientists

Dr. Iris Schuster, Universität Montpellier, Frankreich

Deborah Reynolds, Universität Glasgow, Schottland

### Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Orion Pharma, Espoo, Finnland

Berlin Chemie, Klinische Studien mit Yamanouchi, Heidelberg

Bayer Vital AG, Leverkusen

Schering AG, Berlin

Aventis Pharma, Frankfurt a.M.