

### Abteilungsdirektor/in | Head of Department

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Michael Oellerich**  
FFPath(RCPI), FRCPath

### Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

*Telefon*

<b>Oellerich, Michael</b>	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	michael.oellerich@med.uni-goettingen.de	39-8561
<b>Armstrong, Victor William</b>	Prof. Dr. rer. nat.	varmstro@med.uni-goettingen.de	39-8549
<b>von Ahsen, Nicolas</b>	PD Dr. med.	nahsen@gwdg.de	39-6379

### Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

<b>Binder, Lutz</b>	Dr. med.	lbinder@med.uni-goettingen.de	39-8072
<b>Asif, Abdul Rahman</b>	Dr. rer. nat.	asif@med.uni-goettingen.de	39-2945
<b>Streit, Frank</b>	Dr. rer. nat.	fstreit@med.uni-goettingen.de	39-8062
<b>Shipkova, Maria</b> (bis 03/03)	Dr. med.	m.shipkova@katharinenhospital.de	39-5792

#### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Drug Monitoring
- ▶ Molekulare Diagnostik und Genregulation
- ▶ Proteomics / Massenspektrometrie
- ▶ Marker der kardialen Zellschädigung und der neuroendokrinen Aktivierung

#### Research Foci

- ▶ Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Monitoring
- ▶ Molecular Diagnostics and Gene Regulation
- ▶ Proteomics / Mass Spectrometry
- ▶ Markers of Myocardial Damage and Neuroendocrine Activation

## Einleitung

Die Abteilung vertritt das Fach Klinische Chemie in der Forschung und Lehre innerhalb der Medizinischen Fakultät und betreibt in der Krankenversorgung das Zentrallabor der Universitätsklinik. Das Routineangebot umfasst ein umfangreiches Methodenspektrum und eine rund um die Uhr verfügbare Notfallanalytik zusammen mit einem Konsiliar- und Bereitschaftsdienst. Gegenwärtig werden pro Jahr 4 Millionen Analysen bei Patienten durchgeführt. Es ist unser Ziel, Laborbefunde im Sinne von TQM unter besonderer Berücksichtigung von Qualität, Geschwindigkeit und Kosteneffizienz zu erstellen. Darüber hinaus streben wir die kontinuierliche Weiterentwicklung unserer Dienstleistungen und analytischen Techniken an.

Ein Forschungsschwerpunkt der Abteilung liegt im Bereich des Drug Monitoring, dem Metabolismus und der Wirkung von Medikamenten, der Pharmakogenetik und von Toxico-Proteomics, speziell in Bezug auf Immunsuppressiva. In Kooperation mit der Abt. Nephrologie und Rheumatologie betreibt die Abteilung eine Proteomics Plattform für die gesamte Medizinische Fakultät. Weitere Forschungsthemen sind u.a. die Entwicklung von Genotypisierungsassays in der Molekularen Diagnostik und biochemische Marker bei Myokardschädigung und Herzinsuffizienz. In der Abteilung besteht eine besondere Expertise für die Erstellung von Protokollen für pharmakokinetische Studien, die Spiegelbestimmung bei zahlreichen Medikamenten und die Datenerfassung im Rahmen klinischer Studien. Es wird ein breites Spektrum analytischer Techniken einschließlich Massenspektrometrie und multiplex real-time PCR angeboten.

## Preface

The Department of Clinical Chemistry has not only research and teaching responsibilities within the Faculty of Medicine but is also responsible in the field of patient care for the Central Laboratory of the University Hospital, offering a comprehensive routine and 24 hour urgent service supported by consultant staff. Currently, we perform approximately 4 million patient analyses per year. Our objective is to provide, clinical chemical reports in the context of TQM with particular attention to quality, speed and economy. The department is also committed to the continued development of both its service and its analytical methodology.

A major research focus of the department is basic and applied clinical research in the field of therapeutic drug monitoring, drug metabolism, drug action, pharmacogenetics and toxico-proteomics, in particular with regard to the immunosuppressive drugs. In cooperation with the Department of Nephrology and Rheumatology the department has established a proteomics platform to serve the whole Medical Faculty. Further research interests include development of genotyping assays in molecular diagnostics, and biochemical markers of myocardial damage and cardiac insufficiency. The department has considerable expertise in the design of protocols for pharmacokinetic studies, measurement of a wide variety of

different drugs and data processing for clinical trials, and offers a broad spectrum of analytical techniques including mass spectrometry and multiplex real-time PCR.

## 1. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Drug Monitoring

Die therapeutische Wirkung und auch unerwünschte Nebenwirkungen von zahlreichen Medikamenten werden wesentlich durch interindividuelle Unterschiede im Stoffwechsel beeinflusst. Ein Forschungsschwerpunkt der Abteilung ist es, genetische (siehe auch Forschungsschwerpunkt 2 Molekulare Diagnostik) und exogene Faktoren näher zu untersuchen, um so eine optimierte medikamentöse Therapie für den einzelnen Patienten zu ermöglichen. Für Untersuchungen des Medikamentenstoffwechsels, sowohl in vivo als auch in vitro, sowie für den Nachweis von pharmakokinetischen / pharmakodynamischen (PK/PD) Zusammenhängen ist die Bestimmung von Medikamenten- und Metabolitenkonzentrationen erforderlich. Zusätzlich können Strukturen neuer Metabolite mittels der entsprechenden in der Abteilung vorhandenen Gerätesysteme aufgeklärt werden. Der Schwerpunkt liegt hier vor allem in der Untersuchung von etablierten (Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin) und neueren immunsuppressiven Medikamenten (Mycophenolsäure[MPA], Sirolimus, Everolimus). Die Abteilung nimmt zusammen mit zahlreichen klinischen Partnern u.a. an einer der multizentrischen FDCC-Studie (fixed dose / concentration controlled) von MPA bei Patienten nach Nierentransplantation teil, um Wege zur Therapieoptimierung zu finden und Nebenwirkungen zu minimieren. Der von uns beschriebene Metabolit MPA Acylglucuronid (AcMPAG) bildet Proteinaddukte mit dem Albumin transplantierten Patienten unter Mycophenolatmofetil(MMF)-Therapie. Dieser Metabolit ist wahrscheinlich an der Entstehung von unerwünschten Wirkungen beteiligt und wird zur Zeit im Rattenmodell sowie in vitro an T-Lymphozyten und einer T-Lymphoblastzelllinie (CEM) näher untersucht. Unter der Anwendung von 2D SDS-PAGE und MALDI-TOF-MS konnten weitere Zielproteine in der Rattenleber und im Rattendickdarm identifiziert werden, welche mit AcMPAG Addukte bilden (s. auch Forschungsschwerpunkt 3 Proteomics). Unter der MMF Behandlung differenziell regulierte Gene wurden mittels einer Rattenleber cDNA Mikroarrays identifiziert.

## 1. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Monitoring

Inter-individual variability in drug metabolism and disposition is an important determinant of the therapeutic efficacy or toxic effects of numerous drugs. A major focus of the department is directed towards investigating genetic (see research focus 2 Molecular Diagnostics / Gene Regulation), endogenous and exogenous factors that are responsible for this variability, and to develop new and improved protocols aimed at optimising drug therapy in individual patients. Investigation of drug me-

tabolism and disposition, both in vitro and in vivo, as well as the elucidation of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships requires quantification of the parent drugs and their metabolites. Identification of new metabolites and potential interaction of reactive drug metabolites with proteins necessitates the application of appropriate instrumental analysis. The department has been predominantly active in studying both established (cyclosporine, tacrolimus, azathioprine) as well as the newer immunosuppressive drugs (mycophenolic acid [MPA], sirolimus, everolimus). To better understand and optimise therapy with immunosuppressive drugs, the department participates with clinical partners in numerous PK/PD studies. Presently we are involved in one of the largest multi centre studies, the FDCC (fixed dose vs. concentration controlled) study, that is designed to determine the value of a clinical feasible strategy of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in renal transplant recipients.

In the case of the reactive metabolite of MPA the acyl glucuronide (AcMPAG) we could show that this forms protein adducts with albumin in patients under treatment with mycophenolate mofetil. Furthermore, using 2D SDS-PAGE and MALDI-TOF-MS, protein targets for AcMPAG were identified in rat liver and colon tissue. This metabolite is presumed to be involved in the development of the gastrointestinal side effects associated with MMF therapy. Using a rat liver cDNA micro array we were also able to identify differentially regulated genes in animals under treatment with MMF. Currently we are further exploring the properties of the acyl glucuronide of MPA in a rat model as well as in vitro using native T-lymphocytes and a T-lymphoblast cell line (CEM).

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. rer.nat. Victor William Armstrong

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Michael Oellerich

#### Kooperationen | Cooperations

M.J. Barten, Abteilung Herzchirurgie, Universität Leipzig, Leipzig

T. van Gelder, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande

J.S. Gummert, Abteilung Herzchirurgie, Universität Leipzig

R Koerfer, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz und Diabetes Zentrum NRW, Bad Oeynhausen

D. Kuypers, Department of Nephrology and Renal Transplantation, Catholic University of Leuven, Belgien

BD Maes, Department of Medicine, Division of Nephrology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgien

M. Reinshagen, Städtische Kliniken Braunschweig

M. Shipkova, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Stuttgart

G Tenderich, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz und Diabetes Zentrum NRW, Bad Oeynhausen

B. Tönshoff, Universitäts Kinderkrankenhaus Heidelberg

Lutz Weber, Universitäts Kinderkrankenhaus Heidelberg

#### Drittmittelförderung | Funding

Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, Investigation into the anti-proliferative properties of mycophenolic acid acyl glucuronide (Prof Armstrong, Dr.Shipkova), 2004-2006

Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz, 25.07.2003-04/2006

Fa. Merckle, Ulm (FP 2), 12/2000 – 12/2002

Fa. Novartis, Basel, Schweiz, 05/2004 – 05/2006

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Armstrong VW, Tenderich G, Shipkova M, Parsa A, Koerfer R, Schröder H, Oellerich M (2005) Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolic acid after intravenous administration and oral administration of mycophenolate mofetil to heart transplant recipients. *THER DRUG MONIT*, 27(3): 315-21.

Barten MJ, Shipkova M, Bartsch P, Dhein S, Streit F, Tarnok A, Armstrong VW, Mohr FW, Oellerich M, Gummert JF (2005) Mycophenolic acid interaction with cyclosporine and tacrolimus in vitro and in vivo: evaluation of additive effects on rat blood lymphocyte function. *THER DRUG MONIT*, 27(2): 123-31.

Barten MJ, Streit F, Boeger M, Dhein S, Tarnok A, Shipkova M, Armstrong VW, Mohr FW, Oellerich M, Gummert JF (2004) Synergistic effects of sirolimus with cyclosporine and tacrolimus: analysis of immunosuppression on lymphocyte proliferation and activation in rat whole blood. *TRANSPLANTATION*, 77(8): 1154-62.

Shipkova M, Niedmann PD, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E (2004) Determination of thiopurine methyltransferase activity in isolated human erythrocytes does not reflect putative in vivo enzyme inhibition by sulfasalazine. *CLIN CHEM*, 50(2): 438-41.

Shipkova M, Spielbauer B, Voland A, Grone HJ, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E (2004) cDNA microarray analysis reveals new candidate genes possibly linked to side effects under mycophenolate mofetil therapy. *TRANSPLANTATION*, 78(8): 1145-52.

Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B (2004) Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *THER DRUG MONIT*, 26(4): 415-24.

Indjova D, Shipkova M, Atanasova S, Niedmann PD, Armstrong VW, Svinarov D, Oellerich M (2003) Determination of thiopurine methyltransferase phenotype in isolated human erythrocytes using a new simple nonradioactive HPLC method. *THER DRUG MONIT*, 25(5): 637-44.

Johnston A, Chusney G, Schutz E, Oellerich M, Lee TD, Holt DW (2003) Monitoring cyclosporin in blood: between-assay differences at trough and 2 hours post-dose (C2). *THER DRUG MONIT*, 25(2): 167-73.

Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, Mourad M, Abramowicz D, Oellerich M, Armstrong V, Shipkova M, Daems J (2003) Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *THER DRUG MONIT*, 25(5): 609-22.

Maes BD, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong VW, Evenepoel P, Geypens B, Kuypers D, Shipkova M, Geboes K, Vanrenterghem YF (2003) Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *TRANSPLANTATION*, 75(5): 665-72.

## 2. Molekulare Diagnostik und Genregulation

Ziel des Forschungsschwerpunktes ist es, neue Erkenntnisse zu molekularen Pathomechanismen zu gewinnen. Spezielle Interessengebiete sind die Pharmakogenetik, die Effekte nicht kodierender Mutationen, Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei komplexen Erkrankungen und (in Kooperation mit den Neurowissenschaften) Hypoxie regulierte Gene.

In der Abteilung wurde gemeinsam mit Dr. E. Schütz ein thermodynamisches Modell für die spezifischen Bedingungen der real-time PCR auf dem LightCycler angepaßt. Eine darauf basierende Computersoftware sucht automatisch bei gegebener DNA Sequenz optimale Gensonden für Genotypisierungen von SNPs (single nucleotide polymorphisms). Für dieses Verfahren wurde ein US Patent erteilt (USP No. 6,475,737, „Method of automatically selecting oligonucleotide hybridization probes“). Eine Auswahl von Genotypisierungen wird auch für die Routinediagnostik mit selbst entwickelten Verfahren am LightCycler vorgehalten (z.B. F2 20210G>A, MTHFR 677C>T, Faktor V Leiden, APOE). In Kooperation mit klinischen Arbeitsgruppen charakterisierten wir die Bedeutung von Polymorphismen mit Effekten auf Xenobiotika-Metabolismus und Effluxpumpen (z.B. CYP3A5, ABCB1/MDR1, NAT).

Auf dem Gebiet der Pharmakogenetik wird die Inosin-Triphosphatase (ITPA) untersucht, die unabhängig von der Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT) bedeutsam für den Metabolismus von Thiopurinen (z.B. Azathioprin, Mercaptopurin) ist. Zusammen mit einer klinischen Arbeitsgruppe konnten wir in einer prospektiven Studie an M. Crohn Patienten zeigen, dass ITPA Mutationsträger eine signifikant erhöhte drop-out Rate unter Azathioprin haben. Weiterhin wurde eine Weiterentwicklung der TPMT Genotypisierungsmethodik betrieben (long range haplotyping), die durch eine Berücksichtigung der allelischen Kopplung von Polymorphismen eine bessere Vorhersage des Phänotyps aus dem Genotyp ermöglicht.

Nicht kodierende Mutationen sind über ihren Einfluß auf Spleißen und Genexpression für Effekte in der Pharmakogenetik und die Pathogenese zahlreicher Erkrankungen verantwortlich. So konnten wir einen Effekt des intronischen F2 19911A>G Polymorphismus auf den 3'UTR F2 20210G>A Polymorphismus im Prothrombin-Gen zeigen. Hierzu untersuchten wir 3'UTR vermittelte mRNA Polyadenylierung und intronische Spleißeffizienz mittels Reporter-Gen Assay und quantitativer RT-PCR in der Zellkultur. Der F2 19911A>G Polymorphismus stellt sich als interessanter Modifier des 3'UTR F2 20210G>A Polymorphismus dar. Auch für einen intronischen ITPA Polymorphismus (IVS2+21C>A) konnten wir zeigen, dass dieser durch veränderte Spleiß-Effizienz wirkt. Am Modelltier Callithrix jacchus untersuchten wir (mit Prof. E. Wieland, jetzt Katharinenhospital, Stuttgart) im Rahmen des EU-Projektes EUPEAH den Effekt von in utero Dexamethason-Exposition auf die postnatale Genexpression von Radikalfänger-Genen. Weiterhin charakterisierten wir das hepatische Haupt-Cytochrom CYP3A21 von Callithrix jacchus, welches Dexamethason verstoffwechselt. Wir konnten zeigen, dass es in Bezug auf seine Promotor-Organisation und -regulation ein attraktives Modell für das human CYP3A4 darstellt.

Mittels quantitativer RT-PCR zur Bestimmung der mRNA Expression untersuchen wir in Kooperation mit den Neurowissenschaften die Rolle Hypoxie regulierter Gene in der neuronalen Apoptose und den neuroprotektiven Mechanismus von Erythropoietin.

## 2. Molecular Diagnostics and Gene Regulation

The group aims to elucidate molecular pathomechanisms with special emphasis on pharmacogenetics, effects of non-coding mutations, genotype-phenotype correlation in complex diseases and (in cooperation with the neurosciences) the study of hypoxia regulated genes.

A thermodynamic model was adapted to specific real-time PCR conditions on the LightCycler together with Dr. Schütz. A patented software algorithm based on this model automatically selects the best hybridization probe for the genotyping of SNPs (single nucleotide polymorphisms) in a given DNA sequence (USP No. 6,475,737, „Method of automatically selecting oligonucleotide hybridization probes“). We developed numerous genotyping applications of which those with special relevance for patient care are available as routine service

(e.g. F2 20210G>A, MTHFR 677C>T, Factor V Leiden, APOE). We studied effects of polymorphisms involved in xenobiotica metabolism and efflux pumps in cooperation with clinical partners (e.g. CYP3A5, ABCB1/MDR1, NAT).

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) and more recently inosine-triphosphatase (ITPA) are of pharmacogenetic relevance for thiopurine metabolism. In a prospective study together with a clinical research group we could show that ITPA mutation carriers have a significantly increased drop-out rate under azathioprine therapy. As a further development of TPMT genotyping we developed a method for long range haplotyping. Knowledge of the underlying TPMT haplotype allows for a better prediction of the phenotype than conventional genotyping.

Non-coding mutations act on gene expression via their influence on splicing and gene expression. This is of relevance for pharmacogenetics and the pathogenesis of several genetic diseases. We could show an effect of the intronic F2 19911A>G polymorphism on the 3'UTR F2 20210G>A polymorphism in the prothrombin gene. This required the detailed study of mRNA polyadenylation and intron splice efficiency using reporter gene assays and quantitative RT PCR in a cell culture model. Using this strategy we could also show that the intronic ITPA polymorphism (IVS2+21C>A) acts by changing the splicing efficiency.

Using Callithrix jacchus as a model we studied as part of the EC funded project EUPEAH (together with Prof. E. Wieland, present address Katharinenhospital, Stuttgart) the effects of in utero dexamethasone exposure on postnatal gene expression of free radical scavenger genes. Furthermore we characterized the Callithrix jacchus major hepatic cytochrome CYP3A21, which metabolizes dexamethasone. We could show that this cytochrome is a promising model for human CYP3A4 due to its related promoter structure and regulation.

In cooperation with groups from the neurosciences we studied the role of hypoxia on gene regulation in neuronal apoptosis and the neuroprotective effects of erythropoietin, using quantitative RT PCR to study target gene mRNA expression

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Nicolas von Ahsen

### Kooperationen | Cooperations

S. Bleich, Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

E. S. El Desoky, Department of Pharmacology, Assiut University, Assiut, Ägypten

H. Ehrenreich, MPI für experimentelle Medizin, Göttingen

Dr. Wolfgang Jordan, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

A. Jünemann, Augenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

M. Reinshagen, Städtische Kliniken Braunschweig

D. Toncheva, Department of Medical Genetics, Medical University, Sofia, Bulgarien

### Drittmittelförderung | Funding

EU, 5th Framework Program, EUPEAH, Glucocorticoid hormone programming in the early life and its impact on adult health, workpackage S. 6/7, QLRI-CT-2002-02758, 2002-2006

EU, EUROGENDIS Programm, 2004-2005

EU, EUROGENDIS Programm, 2005-2006

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Atanasova SY, von Ahsen N, Toncheva DI, Dimitrov TG, Oellerich M, Armstrong VW (2005) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 among patients with Balkan endemic nephropathy (BEN). *CLIN BIOCHEM*, 38(3): 223-8.

Ehrenreich H, Hasselblatt M, Knerlich F, von Ahsen N, Jacob S, Sperling S, Woldt H, Vehmeyer K, Nave KA, Sirén AL (2005) A hematopoietic growth factor, thrombopoietin, has a proapoptotic role in the brain. *P NATL ACAD SCI USA*, 102(3): 862-7.

Jünemann AG, von Ahsen N, Reulbach U, Roedel J, Bönsch D, Kornhuber J, Kruse FE, Bleich S (2005) C677T variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. *AM J OPHTHALMOL*, 139(4): 721-3.

von Ahsen N, Armstrong VW, Behrens C, von Tirpitz C, Stallmach A, Herfarth H, Stein J, Bias P, Adler G, Shipkova M, Oellerich M, Kruis W, Reinshagen M (2005) Association of inosine triphosphatase 94C>A and thiopurine S-methyltransferase deficiency with adverse events and study drop-outs under azathioprine therapy in a prospective Crohn disease study. *CLIN CHEM*, 51(12): 2282-8.

Bleich S, Roedel J, Von Ahsen N, Schlotzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Kornhuber J, Junemann AG (2004) Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *AM J OPHTHALMOL*, 138(1): 162-4.

Ehrenreich H, Degner D, Meller J, Brines M, Behe M, Hasselblatt M, Woldt H, Falkai P, Knerlich F, Jacob S, von Ahsen N, Maier W, Bruck W, Ruther E, Cerami A, Becker W, Siren AL (2004) Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia. *MOL PSYCHIATR*, 9(1): 42-54.

Heller T, Oellerich M, Armstrong VW, von Ahsen N (2004) Rapid detection of ITPA 94C>A and IVS2 + 21A>C gene mutations by real-time fluorescence PCR and in vitro demonstration of effect of ITPA IVS2 + 21A>C polymorphism on splicing efficiency. *CLIN CHEM*, 50(11): 2182-4.

Jordan W, Berger C, Cohrs S, Rodenbeck A, Mayer G, Niedmann PD, von Ahsen N, Ruther E, Kornhuber J, Bleich S (2004) CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J NEURAL TRANSM*, 111(6): 683-9.

von Ahsen N, Armstrong VW, Oellerich M (2004) Rapid, long-range molecular haplotyping of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) \*3A, \*3B, and \*3C. *CLIN CHEM*, 50(9): 1528-34. Epub 2004 Jul 09.

von Ahsen N, Oellerich M (2004) The intronic prothrombin 19911A>G polymorphism influences splicing efficiency and modulates effects of the 20210G>A polymorphism on mRNA amount and expression in a stable reporter gene assay system. *BLOOD*, 103(2): 586-93.

## 3. Proteomics / Massenspektrometrie

Die Abteilung Klinische Chemie hat im Jahre 2004 eine massenspektrometrische Plattform auf dem Gebiet Proteomics etabliert, welche zugleich auch der medizinischen Fakultät in Kooperation mit der Abteilung Nephrologie / Rheumatologie zur Verfügung steht. Diese Plattform ermöglicht die Aufarbeitung und Charakterisierung von Proteinen aus Gewebe und Körperflüssigkeiten mittels „Peptide Mass Fingerprinting“ und de novo Sequenzierung. Für diese Untersuchungen steht der Abteilung ein Q-TOF Ultima Global Massenspektrometer (Micromass/Waters) gekoppelt mit einer Cap LC (Waters) zur Verfügung. Das hochauflösende Q-TOF System hat eine Massengenauigkeit von 5 ppm. Zusätzlich verfügt die Massenspektrometrieplattform über ein MALDI micro MXTM (Micromass/Waters) welches mit PSD (Post Source Decay) ausgerüstet ist. Das Proteomicslabor ist ausserdem auch offizielle Plattform für das „NeuroNE Consortium for Research and Neurodegenerative Diseases“ (<http://neurone.nuxit.net>).

Ein Forschungsschwerpunkt der Abteilung liegt auf dem Gebiet Toxiko-Proteomics. Auf diesem Gebiet wurde unter anderem die Proteinaduktbildung mit dem in der Abteilung entdeckten toxischen Metaboliten der Mycophenolsäure, dem Acylglucuronid von MPA, durchgeführt. Des weiteren wurde mit einem von der Fakultät geförderten Forschungsprogramm

„Differential signatures of protein and phosphoproteome expression in human T lymphocytes induced by Tacrolimus and Sirolimus alone or synergic treatment“ begonnen. Weitere kooperative Projekte beschäftigten sich mit der Proteomanalyse der zellulären Antwort auf Osmotischen-Stress (in Kooperation mit der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie) und Untersuchungen zur Identifikation von Proteinen des *Aspergillus Fumigatus* als potentielle Kandidaten für eine Vakzine (Kooperation mit der Abteilung Medizinische Mikrobiologie). In Zusammenarbeit mit der Abteilung Kardiologie und Pneumologie wurden Untersuchungen zu stretch-abhängigen Änderungen des Myocard-Proteoms durchgeführt. Ein weiteres Projekt wurde mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie zum Thema „Identifikation von Mediatoren der invasionsfördernden Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und Komponenten des Stromas“ begonnen. Unabhängig von wissenschaftlichen Kooperationen führt die Abteilung als Auftragsleistung Untersuchungen auf dem Gebiet Proteomics durch ([www.clinchem.med.uni-goettingen.de](http://www.clinchem.med.uni-goettingen.de)).

Ein weiteres Gebiet betrifft die Anwendung der Massenspektrometrie für die quantitative Bestimmung von kleinmolekularen Substanzen (Medikamente und deren Metabolite). Unter anderem wurde aufsetzend auf früheren methodischen Entwicklungen ein Routineverfahren zur massenspektrometrischen Bestimmung der freien- und gesamt-Mycophenolsäure entwickelt. Dieses Verfahren wird in einer großangelegten internationalen mulizentrischen Studie über die Individualisierung der Dosierung von Mycophenolatemofetil (FDCC Studie) erfolgreich eingesetzt (s. auch Forschungsschwerpunkt 1. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Drug Monitoring). Des weiteren wurden in einer Studie über die Bedeutung von CYP3A5 für die in vitro hepatische Clearance von Tacrolimus die Metaboliten dieser Substanz bestimmt. Des weiteren wurde in mehreren Studien die Bestimmung des Lidocain Metaboliten Monoethylglycinxylylidid (MEGX) als Leberfunktionsparameter durchgeführt.

## 3. Proteomics / Mass Spectrometry

The Department of Clinical Chemistry together with the Department of Nephrology and Rheumatology established a proteomics platform in 2004 to serve both the Medical Faculty as well as its own research projects. This platform allows the separation and characterisation of proteins from tissues and body fluids using both peptide mass fingerprinting and de novo sequencing. The facility is equipped with a state of the art Q-TOF Ultima Global mass spectrometer (Micromass/Waters) coupled online with a CapLC auto sampler (Waters). The Q-TOF has high resolution, high sensitivity and a high mass accuracy of 5 ppm. In addition, the facility also possesses a MALDI micro MXTM, a new matrix-assisted laser desorption/ionisation TOF-MS with short analysis times and fully automated operation. With its innovative parallel Post Source Decay (PSD) it has the capability for confirming protein identification and for initial analysis of post-translational modifications. The proteomics laboratory is also the official platform for the „NeuroNE Con-

sortium for Research and Neurodegenerative Diseases“ (<http://neurone.nuxit.net>).

A research focus of the department is in the area of toxicoproteomics. Current studies are aimed at identifying protein targets of the toxic metabolite of mycophenolic acid AcMPAG (see research focus 1). A further project which is sponsored through a grant from the Faculty of Medicine Research Programme is aimed at studying the differential signatures of protein and phosphoproteome expression in human T lymphocytes induced by Tacrolimus and Sirolimus alone or synergic treatment. Further projects involve proteome analysis and the cellular response to osmotic stress (in cooperation with the Department of Nephrology and Rheumatology) and investigations to identify proteins from *Aspergillus Fumigatus* which might serve as potential candidates for a vaccine (cooperation with the Department of Medical Microbiology). Together with the Department of Cardiology and Pneumology we are studying the stretch-dependent changes in the myocardio-proteome. Another project together with the Department of Hematology and Oncology focuses on the identification of mediators of the invasion-promoting effects in co-culture of tumor cells and components of the stromal-cells. Independently of these research cooperations the department carries out proteomics investigations on behalf of clients from the Medical Faculty ([www.clinchem.med.uni-goettingen.de](http://www.clinchem.med.uni-goettingen.de)).

Further research interest focuses on the application of mass spectrometry for the quantification of small molecular substances (drugs and their metabolites). Based on earlier methodological developments a routine method was developed for the mass spectrometric quantification of the free and total plasma concentrations of mycophenolic acid. This method is now being used in a large international multicenter study (FDCC study) into the individualisation of the dosing of mycophenolate mofetil (see also research focus 1, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Monitoring). A further study was directed towards determining the importance of the CYP3A5 iso-enzyme for the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. In clinical studies the lidocaine metabolite monoethylglycinxylylid (MEGX) was quantified as an indicator of liver function.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Victor William Armstrong

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Michael Oellerich

Dr. rer. nat. Abdul Rahman Asif

Dr. rer. nat. F. Streit

#### Kooperationen | Cooperations

Claudia Binder, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen,

Hermann Beck, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

S. A. Brown, Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA

Hassan Dihazi, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

H. J. Gröne, Abteilung Zelluläre und Molekulare Pathologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

J. M. Kenkel, Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA

Utz Reichard, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Peter Schott, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Maria Shipkova, Institut für Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital, Stuttgart

C Spies, Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Charité, Humboldt University, Berlin

E. Wieland, Institut für Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital, Stuttgart

L Wojnowski, Institut für Pharmakologie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Dr. Inga Zerr, Abteilung Neurologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

#### Drittmittelförderung | Funding

Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz, 2005-2006

#### Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Differential signatures of protein and phosphoproteome expression in human T lymphocytes induced by Tacrolimus and Sirolimus alone or synergic treatment“ (Asif)

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Dihazi H, Asif AR, Agarwal NK, Doncheva Y, Müller GA (2005) Proteomics analysis of cellular response to osmotic stress in TALH-cells. *MOL CELL PROTEOMICS*, 10: 1445-58 Epub 2005 Jun 22.

Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmöller J, Oellerich M, Armstrong VW, Wojnowski L (2005) Contribution of CYP3A5 to the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. *CLIN CHEM*, 51(8): 1374-81.

Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J, Streit F, Schlaefke A, Armstrong VW, Oellerich M, Lochs H, Konertz W, Kox WJ, Spies C (2004) Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *ACTA ANAESTH SCAND*, 48(6): 697-703.

Hein OV, Ohring R, Schilling A, Oellerich M, Armstrong VW, Kox WJ, Spies C (2004) N-acetylcysteine decreases lactate signal intensities in liver tissue and improves liver function in septic shock patients, as shown by magnetic resonance spectroscopy: extended case report. *CRIT CARE*, 8(2): 66-71. Epub 2004 Jan 22.

Kenkel JM, Lipschitz AH, Shepherd G, Armstrong VW, Streit F, Oellerich M, Luby M, Rohrich RJ, Brown SA (2004) Pharmacokinetics and safety of lidocaine and monoethylglycinxylylids in liposuction: a microdialysis study. *PLAST RECONSTR SURG*, 114(2): 516-24; discussion 525-6.

Shipkova M, Beck H, Voland A, Armstrong VW, Grone HJ, Oellerich M, Wieland E (2004) Identification of protein targets for mycophenolic acid acyl glucuronide in rat liver and colon tissue. *PROTEOMICS*, 4(9): 2728-38.

Streit F, Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M (2004) Validation of a rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for free and total mycophenolic acid. *CLIN CHEM*, 50(1): 152-9. Epub 2003 Nov 18.

## 4. Marker der kardialen Zellschädigung und der neuroendokrinen Aktivierung

### *Kardiale Troponinisoformen und natriuretische Peptide in der Risikostratifizierung der akuten Lungenembolie*

Der Nachweis einer kardiomyozytären Schädigung besitzt einen hohen Stellenwert in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen. Als überlegene biochemische Marker erweisen sich die kardiospezifischen Isoformen der Troponine I und T. Durch sie wurde eine deutliche Verbesserung der Spezifität beim „Q-Wellen“-Myokardinfarkt erreicht. Die Verbesserung der Sensitivität ermöglicht inzwischen die Erkennung leichter Troponinerhöhungen bei geringgradigem Kardiomyozytenuntergang. Dies gestattete die Erfassung einer neuen koronaren Hochrisikogruppe und die Neudefinition des akuten Myokardinfarkts (Non ST Elevation Myocardial Infarction).

Gleichzeitig konnten geringgradige Troponinerhöhungen nicht koronarer Ursache nachgewiesen werden. Untersucht wurde die Bedeutung kardialer Troponinerhöhungen bei

Lungenembolien. Erhöhungen des kardiospezifischen Troponins I oder T waren mit der echokardiographisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion signifikant korreliert. Entscheidend war die Korrelation mit Mortalität und komplizierten Verlauf während des stationären Aufenthalts. Der negative prädiktive Wert der Troponine für größere klinische Komplikationen lag bei 92 bzw. 93%. Hohe Troponinwerte waren im Vergleich zu mäßig erhöhten Troponinen mit einer signifikant höheren Zahl in der Klinik verstorbener Patienten, mit vermehrten Komplikationen und Lungenembolierезидивen assoziiert.

Im Gegensatz zu den Markern der kardiomyozytären Schädigung stellen die Natriuretischen Peptide und ihre N-terminalen Propeptidfragmente funktionelle Marker dar, die als Folge einer akuten oder chronischen Druck- und Volumenbelastung ansteigen. NT-proBNP mit einem Cutoff von 1000 pg/ml zeigt einen negativen prädiktiven Wert von 95% bzw. 100% hinsichtlich eines komplizierten bzw. tödlichen Verlaufs der akuten Lungenembolie. NT-proBNP Konzentrationen in Kombination mit dem RV echokardiographischen Befund erlauben eine hochsignifikante Risikostratifizierung in eine Low-, Medium- und High-risk Gruppe.

Die Untersuchungsergebnisse belegen die besondere Rolle der neuen kardialen Nekrose- und Funktionsmarker im Hinblick auf eine Risikostratifizierung und Optimierung der Behandlungsstrategie bei akuter Lungenembolie.

#### **Evaluation neuroendokriner Marker zur Diagnose und Verlaufskontrolle einer asymptomatischen Ventrikelfunktionsstörung**

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz allein auf der Basis einer klinischen Untersuchung ist von eingeschränkter Validität. Dies gilt insbesondere für die noch asymptomatischen Formen einer linksventrikulären Dysfunktion, für die eine Verbesserung der Letalität bei frühzeitiger Behandlung gezeigt wurde. Einfache, bisher verfügbare Diagnoseverfahren sind für die Früherkennung einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion von geringem Nutzen. Weitergehende diagnostische Möglichkeiten ergeben sich aus der Untersuchung neuroendokriner und inflammatorischer Marker. Diese spielen für Ausprägung und Progress der Erkrankung eine Rolle und stellen möglicherweise ein Bindeglied zu körperlichem und seelischem Befinden dar. Im Vordergrund des Interesses stehen gegenwärtig die natriuretischen Peptidhormone ANP und BNP sowie ihre N-terminalen Propeptidfragmente. – Zum Vergleich herangezogene Instrumente der kardialen Funktionsbeurteilung sind neben körperlichem Befund und Symptomanamnese v.a. echokardiographische Parameter (nach ASE).

Ziel ist die Evaluation von Markern der neuroendokrinen Aktivierung, insbesondere des NT-proBNPs, zur Früherkennung, Therapiestratifizierung und prognostischen Einschätzung der linksventrikulären Dysfunktion, weiterhin die Analyse des Zusammenhangs zwischen neuroendokriner bzw. inflammatorischer Aktivierung und Befindlichkeit. Zielgruppe sind Patienten mit Risikoprofil für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, aber ohne klinische Manifestation der Erkrankung.

Unsere bisher vorliegenden Ergebnisse zeigen auch bei Frühformen einer diastolischen oder systolischen Funktions-

störung ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz z.T. deutliche Erhöhungen von NT-proANP, NT-proBNP und BNP. NT-proBNP und BNP Plasmakonzentrationen steigen ausgehend von einer normalen LV Funktion über eine leichte und höhergradige diastolische Funktionsstörung hin zur systolischen Funktionsstörung stufenweise signifikant an. Geringgradige diastolische Funktionsstörungen wurden v.a. durch NT-proANP nicht bzw. wenig erfasst. Hinsichtlich der Bedeutung für die Diagnosestellung einer diastolischen oder systolischen Funktionsstörung scheint NT-proBNP der best geeignete Marker zu sein.

## **4. Markers of Myocardial Damage and Neuroendocrine Activation**

### ***Cardiac troponins in risk stratification of acute pulmonary embolism***

Detection of myocardial damage is imperative for diagnosis of cardiovascular disease. Cardiac isoforms of troponin I (cTnI) and T (cTnT) are superior biochemical markers that allow a significant improvement in the diagnosis of „Q-Wave“ myocardial infarction. Because of their high sensitivity these markers detect minor myocardial necroses thereby identifying a new coronary high-risk group that has led to the redefinition of myocardial infarction.

Elevated cardiac troponin levels are observed in non-coronary disease. We therefore investigated the importance of cTnI and cTnT in acute pulmonary embolism. Increases in these troponins were associated with echocardiographically documented right ventricular dysfunction. Moreover, a significant correlation was found between these elevations and overall mortality and complicated in-hospital course. The negative predictive value for major clinical events was 92 to 93%. High troponin concentrations were associated with significantly greater hospital mortality, and with an increased number of complications and reoccurrence of pulmonary embolism. The results suggest that cTnI and cTnT will be novel markers for optimising the management strategy of patients with acute pulmonary embolism.

### ***Evaluation of neuroendocrine markers for diagnosis and control of the course of asymptomatic ventricular dysfunction.***

Clinical examination and simple diagnostic procedures are of limited value for diagnosis of cardiac insufficiency. This is particularly so for asymptomatic left ventricular dysfunction, for which an improved outcome has been observed when treated early. Neuroendocrine and inflammatory markers offer new diagnostic potential. These markers play a role in the progression and extent of the disease and may represent a link to the physical and psychological constitution of the patient. Initially our interest is focused on the natriuretic peptide hormones ANP and BNP and their N-terminal propeptide fragments. Our aim is the evaluation of markers of neuroendocrine activation, in particular Nt-proBNP, for the early recognition, therapy stratification and prognostic estimation of left ventricular dys-

function, as well as the analysis of the relationship between neuroendocrine and inflammatory markers and patient well-being. The target group is patients with a risk profile for the development of cardiac insufficiency or with a manifestation of the disease.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Lutz Binder

#### Kooperationen | Cooperations

H. Butz, Bayer Vital GmbH, Fernwald

A. Geibel, Abteilung Kardiologie und Angiologie, Albert-Ludwig-Universität Freiburg, Freiburg

E. Gladrow, Abbott GmbH, Wiesbaden

Gerd Hasenfuß, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

C. Herrmann-Lingen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg

G. Hess, Roche Diagnostics, Mannheim

Wolfgang Himmel, Abteilung Allgemeinmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

W. Kaspar, Innere Abteilung, St.-Josefs-Hospital, Wiesbaden

Sibylle Kleita, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Michael M. Kochen, Abteilung Allgemeinmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Stavros Konstantinides, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Janka Koschak, Abteilung Allgemeinmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

B. Krauel, Abbott GmbH, Wiesbaden

Claus Lüers, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

M. Olschewski, Abteilung Medizinische Biometrie u. Informatik, Albert-Ludwig-Universität Freiburg, Freiburg

Burkert Pieske, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Rolf Wachter, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

R. Wilz, Bayer Vital GmbH, Fernwald

D. Zdunek, Roche Diagnostics, Mannheim

diverse Kooperationspartner des Teilprojekts 7 des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz an den Universitäten in Göttingen, Berlin, Halle, Lübeck, Marburg, München, Würzburg

#### Drittmittelförderung | Funding

Abbott Diagnostics, Wiesbaden, 2004-2007

Bayer Healthcare Diagnostic Division, Fernwald, 2003-2006

BMBF, Förderkennzeichen: 01 G1 0205, Kompetenznetz Herzinsuffizienz – Teilprojekt 7: Diastolische Dysfunktion, 2003-2006

BMBF, Förderkennzeichen: 01 GK 0201, Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz an der ambulant-stationären Schnittstelle, 2002-2005

Roche Diagnostics, Mannheim, 2002-2008

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S (2005) N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *CIRCULATION*, 112(11): 1573-9.

Hagemann T, Binder C, Binder L, Pukrop T, Trümper L, Grimshaw MJ (2005) Expression of endothelins and their receptors promotes an invasive phenotype of breast tumor cells but is insufficient to induce invasion in benign cells. *DNA CELL BIOL*, 24(11): 766-76.

Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, Hess G, Grunewald RW, Binder L, Wessel A (2005) Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *CHEST*, 128(4): 2563-70.

Binder C, Simon A, Binder L, Hagemann T, Schulz M, Emons G, Trümper L, Einspanier A (2004) Elevated concentrations of serum relaxin are associated with metastatic disease in breast cancer patients. *BREAST CANCER RES TR*, 87(2): 157-66.

Pagani F, Stefani F, Chapelle JP, Lefevre G, Graine H, Luthe H, Engelmayer J, Panteghini M (2004) Multicenter evaluation of analytical performance of the Liaison troponin I assay. *CLIN BIOCHEM*, 37(9): 750-7.

Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, Gurr E, Haass M, Luthe H, Morton JJ, Nowatzke W, Zingler C (2004) Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *CLIN CHEM LAB MED*, 42(8): 965-72.

Herrmann-Lingen C, Binder L, Klinge M, Sander J, Schenker W, Beyermann B, von Lewinski D, Pieske B (2003) High plasma levels of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide associated with low anxiety in severe heart failure. *PSYCHOSOM MED*, 65(4): 517-22.

## Anhang | Appendix

#### Erteilte Rufe (angenommen/abgelehnt)

##### Awarded Appointments (accepted/rejected)

Prof. Dr. Eberhard Wieland, Ärztlicher Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, seit 01.01.2003

#### Habilitationen

Ahsen von BN, Untersuchungen zum Pathomechanismus der Prothrombin 20210G>A und 19911A>G Mutationen und Optimierung von Genotypisierungsverfahren. Habilitation Universität Göttingen 2004.

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

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

Voland A, Dr. med., Untersuchung zur Bedeutung des Acylglukuronids der Mycophenolsäure für gastrointestinale Nebenwirkungen unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Ostertag A, Dr. med., Ein neuer Assay zur Creatininbestimmung („Crea-Direct“ with a recombinant enzyme: Creatinine-Deiminase). Dissertation Universität Göttingen 2005.

Cordes C, Dr. med., Effekt der immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin A und Tacrolimus auf die Genexpression antioxidativer Enzyme bei nierentransplantierten Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Hellige J, Dr. med., Polynitroxyliertes Albumin (PNA) – Experimentelle Untersuchungen zur organprotektiven Wirkung in kardialen Ischämie/Reperfusion-Modellen. 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.

Tesch A, Dr. med., Die Bedeutung enzymatisch modifizierter Low-Density-Lipoproteine im Rahmen der Atherogenese: Effekte auf die Induktion von Egr-1 und MCP-1 in Mono-Mac-6-Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Iven H, Dr. med., Aktivitäten radikal-fangender Enzymsysteme in Granulozyten und Erythrozyten von Patienten nach Nierentransplantation – Vergleich von Ciclosporin- und Tacrolimustherapie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Lehnhoff T, Dr. med., Lidocainstoffwechsel der Ratte: Einfluss von Lebermalenomen und arterieller Chemoembolisation auf den MEGX-Test. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Pollok R, Dr. med., mRNA-Expression antioxidativer Enzyme in Leukozyten während der Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schellhaas U, Dr. med., Effekt des Acylglukuronids der Mycophenolsäure auf die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1- $\beta$  in humanen mononukleären Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

#### Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

22.-24.11.2004, Wissenschaftlicher Beirat, Kongress für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Prof. Dr. Michael Oellerich, Düsseldorf

26.-30.05.2005, International Advisory Board, XIIIth World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, Prof. Dr. Michael Oellerich, Istanbul, Türkei

23.-28.04.2005, Congress Organizing Committee, 9th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, Prof. Victor William Armstrong, Louisville, USA

**Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards****Prof. Dr. Michael Oellerich**

Perth Pathcentre Visiting Lectureship, Western Australia 2004

**PD Dr. Nicolas von Ahnen**

Prof. Landbeck Preis der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Jahrestagung in Hamburg, „Prothrombin 19911A>G is a prothrombotic polymorphism: In vitro evidence that 19911G increases the splicing efficiency.“, 02/2004

Posterpreis der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Jahrestagung in Düsseldorf, „A plethora of 3' UTR non-coding mutations in the prothrombin gene: Functional effects of mutations 20207A>C, 20209C>T, 20210G>A, 20218A>G and 20221C>T.“, 11/2004

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees****Prof. Dr. Michael Oellerich**

Awards Committee, International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, seit 2005

Council Faculty of Medicine, seit 1993

EuroLife Steering Committee, seit 1999

Instrument Investment Committee, seit 2001

Laboratory Committee, seit 2000

Präsident der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., 2003-2005

Research Committee, Georg-August-Universität Göttingen, 1999-2004

Secretary Treasurer, World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM), seit 2005

Votreter des Vorstandsmitglieds für Forschung und Lehre, 1999-2004

Vorstand Zentrum Innere Medizin, seit 1999

**Prof. Dr. Victor William Armstrong**

Councillor, International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, 2001-2005

Gutachter, Göttinger Forschungsförderungsprogramm Medizin

Mitglied der Habilitationskommission, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen, seit 2004

Stellvertr. Promoter des Promotionsausschusses, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen, 2000-2004

Treasurer, International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, seit 2005

**Herausgebertätigkeit | Editorial Work****Prof. Dr. Michael Oellerich**

Associate Editor, Clinical Biochemistry, seit 1996

Editor-in-Chief, Therapeutic Drug Monitoring, seit 2003

Editorial Board, Clinical Chemistry, seit 2002

Editorial Board, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2003

**Prof. Dr. Victor William Armstrong**

Editorial Board, Clinical Biochemistry, seit 1996

Editorial Board, Therapeutic Drug Monitoring, seit 2003

Fachredakteur Laboratoriumsmedizin, Journal of Laboratory Medicine, 2002-2005

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen****International Scientific Cooperations**

S. Brown, Southwestern Medical Center, University of Texas, USA

E. S. El Desoky, Department of Pharmacology, Assiut University, Assiut, Ägypten

D. Kuypers, Department of Nephrology and Renal Transplantation, Catholic University of Leuven, Belgien

BD Maes, Department of Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgien

H.T. e Silva Filho, Abt. Nephrologie, Sao Paulo, Brasilien

D.A. Svinarov, Faculty of Medicine, Alexander University Hospital, Sofia, Bulgarien

D. Toncheva, Department of Medical Genetics, Medical University, Sofia, Bulgarien

T. van Gelder, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande

**Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding**

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Differential signatures of protein and phosphoproteome expression in human T lymphocytes induced by Tacrolimus and Sirolimus alone or synergic treatment“ (Asif)

**EU-Projekte | European Research Projects**

Eurogendis, 2004-2006

EUPEAH, QLRICT-200202758, 2002-2006

**Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders**

D. Petrova, Europäische Union, EUROGENDIS Programm, 10/2004-09/2005

M. Gacia, Europäische Union, EUROGENDIS Programm, 11/2005-02/2006

**Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists**

E.S. El Desoky, DAAAD, 08/2004-10/2004

**Firmenkooperationen | Industrial Cooperations**

Abbott, Wiesbaden

Applied Biosystems, Darmstadt

Bayer, Terry Town, USA

Dade Behring, Schwalbach

Hoffmann-LaRoche AG, Basel, Schweiz

Merkle, Ulm

Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz

Waters, Milford, USA

**Schutzrechte, Patente | Intellectual Property Rights, Patents**

USP #6,475,737, „Method of automatically selecting oligonucleotide hybridization probes“, N. von Ahnen, E Schütz, seit 11/2002

**Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte****Specialised Research Equipment**

2 API LC-MS/MS Geräte

Affymetrix GeneChip Station

Affymetrix GeneChip Scanner

LightCycler

MALDI micro MXTM

Q-TOF, Ultima Global

Quattro microTM API