

Zentrum Innere Medizin - Abteilung Klinische Chemie Centre for Internal Medicine - Department of Clinical Chemistry



Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Drug Monitoring
 - ▷ Molekulare Diagnostik und Genregulation
 - ▷ Proteomics / Massenspektrometrie
 - ▷ Marker der kardialen Zellschädigung und der neuroendokrinen Aktivierung
- ▷ Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Monitoring
 - ▷ Molecular Diagnostics and Gene Regulation
 - ▷ Proteomics / Mass Spectrometry
 - ▷ Markers of Myocardial Damage and Neuroendocrine Activation
-



Abteilungsleiter Head of Department

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

Kontaktinformationen Contact

Abteilung Klinische Chemie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-8561, Fax +49-551 / 39-8551
 michael.oellerich@med.uni-goettingen.de
 www.clinchem.med.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

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

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Binder, Lutz	Dr. med.	lbinder@med.uni-goettingen.de	39-8072
Asif, Abdul Rahman	Dr. rer. nat.	asif@med.uni-goettingen.de	39-22945
Streit, Frank	Dr. rer. nat.	fstreit@med.uni-goettingen.de	39-5792
Brandhorst, Gunnar	Dr. med.	gunnar.brandhorst@med.uni-goettingen.de	39-8062

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 ca. 4 Millionen Analysen bei Patienten durchgeführt. Unser nach DIN EN ISO 15189 und DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiertes Labor (DACH, Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH) erstellt Laborbefunde unter besonderer Berücksichtigung von Qualität, Geschwindigkeit und Kosteneffizienz. Darüberhinaus arbeiten wir kontinuierlich an der Weiterentwicklung unserer Dienstleistungen und analytischen Techniken.

Ein Forschungsschwerpunkt der Abteilung liegt im Bereich des Drug Monitoring, dem Metabolismus und der Wirkung von Medikamenten, der Pharmakogenetik, der Pharmakodynamik und Proteomik (Bestimmung der zu definierten Bedingungen und Zeitpunkten vorliegenden Proteine einer Zelle). 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 die Untersuchung biochemischer 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 der Durchführung von Laboranalytik sowie der Unterstützung der Logistik 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 DIN EN ISO 15189 and DIN EN ISO/IEC 17025 accredited laboratory (DACH, Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH) provides clinical chemical reports 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, pharmacodynamics and proteomics. 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 analytical determination of 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 laboratory analyses and logistical support for clinical trials, and further on offers a broad spectrum of analytical techniques including mass spectrometry and multiplex real-time PCR.

1. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and 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 hat zusammen mit zahlreichen klinischen Partnern u.a. an der multizentrischen FDCC-Studie (fixed dose / concentration controlled) von MPA bei Patienten nach Nierentransplantation teilgenommen, um Wege zur Therapieoptimierung zu finden und Nebenwirkungen zu minimieren. Zur Zeit untersuchen wir den antifibrotischen Effekt von MMF (Mycophenolatmofetil), u.a. am Modell der Alport Maus. Weiterhin untersuchen wir den Zusammenhang der Plasmakonzentrationen des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib mit dem Therapieerfolg bei CML Patienten oder Patienten mit GIST-Tumor.

1. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Monitoring

Inter-individual variability in drug metabolism and disposition is an important determinant of the therapeutic efficacies 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 metabolism 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. We were involved in one of the largest multi centre studies, the FDCC (fixed dose vs. concentration controlled) study, designed to determine the value of a clinical feasible strategy of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. Currently, we are investigating the antifibrotic effect of MMF in the Alport mouse model. In a further project, we are studying the relationship between the plasma concentrations of the tyrosine kinase inhibitor Imatinib and clinical outcome in patients with CML or GIST tumors.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. rer.nat. Victor William Armstrong

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

Dr. med. Gunnar Brandhorst

Dr. rer. nat. Frank Streit

Kooperationen Cooperations

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

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

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

B. Tönshoff, Universitäts Kinderkrankenhaus Heidelberg

Lutz Weber, Dr. von Haunersches Kinderspital, München

Oliver Gross, Abteilung Nephrologie, UMG Göttingen

Aditya Kanwar, Department of liver/renal transplantation, Freeman Hospital, Newcastle, U.K.

Detlef Haase, Abteilung Hämatologie/Onkologie, UMG Göttingen

Giuliano Ramadori, Abteilung Gastroenterologie/Endokrinologie, UMG Göttingen

Drittmittelförderung Funding

Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, Investigation into the antiproliferative 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. Novartis, Basel, Schweiz, 05/2004 - 05/2006

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Brandhorst G, Marquet P, Shaw LM, Liebisch G, Schmitz G, Coffing MJ, Domke I, Streit F, Luthe H, Oellerich M (2008) Multicenter evaluation of a new inosine monophosphate dehydrogenase inhibition assay for quantification of total mycophenolic acid in plasma. *THER DRUG MONIT*, 30(4): 428-33.

Heller T, Geide A, Bonitz U, Wegner U, Gröne HJ, Armstrong VW, Oellerich M (2008) Effect of the antioxidant idebenone on adverse events under mycophenolate mofetil therapy in a rat model. *TRANSPLANTATION*, 85(5): 739-47.

van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tönshoff B, Keown P, Campbell S, Mamelok RD (2008) Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *TRANSPLANTATION*, 86(8): 1043-51.

Dihazi H, Müller GA, Lindner S, Meyer M, Asif AR, Oellerich M, Strutz F (2007) Characterization of diabetic nephropathy by urinary proteomic analysis: identification of a processed ubiquitin form as a differentially excreted protein in diabetic nephropathy patients. *CLIN CHEM*, 53(9): 1636-45.

Heller T, van Gelder T, Budde K, de Fijter JW, Kuypers D, Arns W, Schmidt J, Rostaing L, Powis SH, Claesson K, Macphee IA, Pohanka E, Engelmayr J, Brandhorst G, Oellerich M, Armstrong VW (2007) Plasma concentrations of mycophenolic Acid acyl glucuronide are not associated with diarrhea in renal transplant recipients. *AM J TRANSPLANT*, 85(5): 739-47.

Reinshagen M, Schütz E, Armstrong VW, Behrens C, von Tirpitz C, Stallmach A, Herfarth H, Stein J, Bias P, Adler G, Shipkova M, Kruis W, Oellerich M, von Ahsen N (2007) 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *CLIN CHEM*, 53(7): 1306-1314.

Birnbaum F, Reis A, Böhringer D, Sokolowska Y, Mayer K, Voiculescu A, Oellerich M, Sundmacher R, Reinhard T (2006) An open prospective pilot study on the use of rapamycin after penetrating high-risk keratoplasty. *TRANSPLANTATION*, 81(5): 767-72.

Brandhorst G, Streit F, Goetze S, Oellerich M, Armstrong VW (2006) Quantification by liquid chromatography tandem mass spectrometry of mycophenolic acid and its phenol and acyl glucuronide metabolites. *CLIN CHEM*, 52(10): 1962-4.

Naesens M, Kuypers DR, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K, Vanrenterghem Y (2006) Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *CLIN PHARMACOL THER*, 80(5): 509-21.

Shipkova M, Lorenz K, Oellerich M, Wieland E, von Ahsen N (2006) Measurement of erythrocyte inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) activity by HPLC and correlation of ITPA genotype-phenotype in a Caucasian population. *CLIN CHEM*, 52(2): 240-7.

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 und Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei komplexen Erkrankungen.

Eine Auswahl von Genotypisierungen wird auch für die Routine-diagnostik mit selbst entwickelten Verfahren am LightCycler vorgehalten (z.B. F2 20210G>A, MTHFR 677C>T, Faktor V Leiden, APOE). Methodisch werden bei Forschungsassays neben Gen-Sonden (Hybridisation probe assay) zunehmend Tests mit dsDNA anfärbenden Farbstoffen (SYTO9, LCGreen) mit (unlabelled probe assay) und ohne Gen-sonden eingesetzt. Letzteres bedarf hochauflösender DNA-Schmelzpunktanalytik mit geeignetem Gerät (high resolution melting, HRM). Das HRM erfaßt empfindlich die durch eine Mutation veränderten physiko-chemischen Eigenschaften der DNA. Somit können unbekannte Mutationen in PCR Produkten gesucht werden („scanning“) oder bekannte Mutationen genotypisiert werden. In Kooperation mit klinischen Arbeitsgruppen testeten wir auf eine Bedeutung von Polymorphismen mit Effekten auf Xenobiotika-Metabolismus und Effluxpumpen (z.B. CYP3A5, ABCB1) für den sporadischen Darmkrebs. In gemeinsamer Arbeit mit den Neurowissenschaften untersuchten wir die Bedeutung von ABCB1 und ABCG2 Polymorphismen für die Mitoxantron-Eskalationstherapie bei Multipler Sklerose. Wir konnten Genotyp-abhängige Effekte auf den lymphozytären Drug-Efflux und die Apoptose-Rate zeigen, die sich in einem klinischen Studien-Teil als relevant für den Therapieerfolg erwiesen.

Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) sind immun-suppressiv, immunmodulatorisch und dosisabhängig zytotoxisch wirksame Prodrugs von Antimetaboliten (6-TGN). Sie geben ein Musterbeispiel für die Pharmakogenetik ab. Bei Defizienz des metabolisierenden Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) kommt es zu einer Toxizität (Leukopenie). Wir konnten mit eigenen klinischen Studienda-

ten erhärten, dass auch die Inosine-Triphosphatase (ITPA) eine Rolle in der Thiopurin-Toleranz spielt. Experimentell charakterisierten wir verschiedene Haplotypen der ITPA bezüglich ihrer Promoter-Aktivität und assoziierter Enzymaktivität. Unsere klinischen Studiendaten bei M. Crohn lassen darauf schließen, dass Patienten mit voller TPMT Enzymaktivität bezogen auf die Remissionsrate nicht von 6-TGN Drug-monitoring profitieren, sondern mit einer Standard-Dosis und den üblichen Laborkontrollen ausreichend therapiert sind.

Am Modelltier *Callithrix jacchus* (Marmoset-Affen) zeigten wir (mit Prof. E. Wieland, jetzt Katharinenhospital, Stuttgart) im Rahmen des EU-Projekts EUPEAH, dass *in utero* Dexamethason-Exposition vor allem in der späten Schwangerschaft die postnatale Genexpression von Radikalfänger-Genen signifikant steigert. 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.

2. Molecular Diagnostics and Gene Regulation

The group aims to elucidate molecular pathomechanisms with special emphasis on pharmacogenetics, effects of non-coding mutations and genotype-phenotype correlation in complex diseases.

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, Faktor V Leiden, APOE). Tests based on dsDNA high resolution melting with DNA binding dyes (SYT09, LCGreen) are increasingly being used in addition to hybridisation probe based assays. High resolution melting DNA analysis can be performed as whole amplicon scanning for unknown mutations or together with an unlabelled probe as genotyping assay. In cooperation with clinical partners we studied the effects of polymorphisms involved in xenobiotica metabolism and efflux pumps (e.g. CYP3A5, ABCB1/MDR1, NAT) on sporadic colorectal cancer. Together with groups from the neurosciences we studied the effect of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on mitoxantrone in multiple sclerosis escalation therapy. We demonstrated genotype dependent differences in lymphocyte drug efflux and apoptosis rate, which translated into clinically measured differences in therapeutic efficiency.

Thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) are immunosuppressive, immunomodulatory and dose dependent cytotoxic acting pro-drugs of antimetabolites (6-TGN). They represent a prime example of pharmacogenetics. Deficiency of the metabolising enzyme thiopurine S-methyltransferase (TPMT) can lead to severe toxicity (leucopenia) in patients under treatment with thiopurine drugs. Our own clinical study data showed also a role of inosine-triphosphatase (ITPA) for thiopurine intolerance. We characterized different ITPA haplotypes according to their promoter activity and associated enzyme activity. Clinical data from a study investigating Crohn disease patients suggested that patients with full TPMT enzyme activity and 6-TGN adjusted drug dosing do not have a

remission rate different from those with standard dosing together with the usual laboratory safety controls.

Using *Callithrix jacchus* (Common Marmosets) 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 metabolises dexamethasone. We could show that this cytochrome is a promising model for human CYP3A4 due to its related promoter structure and regulation.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group leaders

Prof. Dr. med. Nicolas von Ahsen

Kooperationen Cooperations

R.P. Agarwal, Department of Pathology, Washington Hospital Center and Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA

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

A. Chan, R. Gold, Neurologische Klinik St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

H. Ehrenreich, MPI für experimentelle Medizin, Göttingen

A. Jünemann, Augenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

M. Otto, Abteilung Neurologie, Universität Ulm

M. Reinshagen, Städtische Kliniken Braunschweig

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

I. Zerr, Abteilung Neurologie/Prionforschungsgruppe, UMG, Göttingen

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, 2005-2006

TWIST-Studie FG-506-02-43

DAAD / HEC-P (A/08/92544)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Petrova DT, Nedeva P, Maslyankov S, Toshev S, Yarov N, Atanasova S, Toncheva D, Oellerich M, von Ahsen N (2008) No association between MDR1 (ABCB1) 2677G>T and 3435C>T polymorphism and sporadic colorectal cancer among Bulgarian patients. *J CANCER RES CLIN*, 134(3): 317-22.

Roedl JB, Bleich S, Schlötzer-Schrehardt U, von Ahsen N, Kornhuber J, Naumann GOH, Kruse FE, Jünemann AGM (2008) Increased homocysteine levels in tear fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *OPHTHAL RES*, 40(5): 249-56.

von Ahsen N, Oellerich M, Armstrong VW (2008) Characterization of the inosine triphosphatase (ITPA) gene: haplotype structure, haplotype-phenotype correlation and promoter function. *THER DRUG MONIT*, 30(1): 16-22.

Wilhelm J, Frieling H, von Ahsen N, Hillemaier T, Kornhuber J, Bleich S (2008) Apolipoprotein E polymorphism, homocysteine serum levels and hippocampal volume in patients with alcoholism: an investigation of a gene-environment interaction. *PHARMACOGENOMICS*, 8(2): 17-21.

Agarwal RP, Peters SM, Shemirani M, von Ahsen N (2007) Improved real-time multiplex polymerase chain reaction detection of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T and 1298A>C polymorphisms using nearest neighbor model-based probe design. *J MOL DIAGN*, 9(3): 345-50.

Krasnianski A, von Ahsen N, Heinemann U, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Armstrong VW, Zerr I (2009) Increased frequency of positive family history of dementia in sporadic CJD. *Neurobiol Aging*, 30(4):615-21

Reinshagen M, Schutz Daggar E, Armstrong VW, Behrens C, von Tirpitz C, Stallmach A, Herfarth H, Stein J, Bias P, Adler G, Shipkova M, Kruis W, Oellerich M, von Ahsen N (2007) 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *CLIN CHEM*, 53(7): 1306-1314.

Atanasova S, von Ahsen N, Schlumbohm C, Wieland E, Oellerich M, Armstrong V (2006) Marmoset glutathione peroxidases: cDNA sequences, molecular evolution, and gene expression. *J MED PRIMATOL*, 35(3): 155-64.

Koehler SC, Ahsen NV, Schlumbohm C, Asif AR, Goedel-Armbrust U, Oellerich M, Wojnowski L,

Armstrong VW (2006) Marmoset CYP3A21, a model for human CYP3A4: protein expression and functional characterization of the promoter. *XENOBIOTICA*, 36(12): 1210-26.

Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahnen N, Bibl M, Steinacker P, Brechlin P, Schindehuetter J, Poser S, Wiltfang J, Otto M (2006) Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *DEMENT GERIATR COGN*, 22(3): 200-8.

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. Ein weiteres Projekt betrifft die interagierenden Partner des „Mammalian target of Rapamycin“ (mTOR C1) in Lymphozyten des Menschen. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Kardiologie und Pneumologie wurden Untersuchungen zu dehnungsabhängigen Änderungen des Myokard-Proteoms durchgeführt. Ein weiteres Projekt betrifft durch Scherspannung induzierte Veränderungen an der endothelialen Proteinexpression. Diese Untersuchungen wurden mit dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchgeführt. Auf dem Gebiet neurodegenerativer Erkrankungen nehmen wir an einem EU-geförderten Projekt (Prion Screen) für die Entwicklung eines Screening-Tests für die Diagnose von Prion-Erkrankungen beim Menschen teil. Insbesondere untersuchen wir potentielle Biomarker von CJD. Diese Untersuchungen werden gemeinsam mit der Abteilung Neurologie, UMG Göttingen, durchgeführt. In Kooperation mit dem IGIB, Delhi/Indien, und der Abteilung Medizinische Mikrobiologie, UMG Göttingen, führen wir ein vom BMBF gefördertes Projekt durch mit dem Ziel, Allergene/Immungene von *Aspergillus fumigatus* zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Untersuchung könnten dazu beitragen, die Allergiediagnostik auf diesem Gebiet zu verbessern.

Ein weiteres Gebiet betrifft die Anwendung der Massenspektrometrie für die quantitative Bestimmung von kleinmolekularen Substanzen (Medikamente und deren Metabolite). Unter anderem wurde aufbauend auf früheren methodischen Entwicklungen ein Routineverfahren zur massenspektrometrischen Bestimmung der freien und gesamt-Mycophenolsäure entwickelt. Dieses Verfahren wurde in einer großangelegten internationalen multizentrischen Studie über die Individualisierung der Dosierung von Mycophenolatemofetil (FDCC Studie) erfolgreich eingesetzt (s. auch Forschungsschwerpunkt 1. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Drug Monitoring). Desweiteren wurden in einer Studie über die Bedeutung von CYP3A5 für die in vitro hepatische Clearance von Tacrolimus die Metaboliten dieser Substanz bestimmt. Zudem wurde in mehreren Studien die Bestimmung des Lidocain Metaboliten Monoethylglycinyloxid (MEGX) als Leberfunktionsparameter durchgeführt. Weiterhin wurden massenspektrometrische Methoden zur Bestimmung der Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib, Erlotinib, Sunitinib und Nilotinib aufgebaut.

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

Clinical proteomics, in particular pharmacoproteomics, protein interactions and new biomarkers are a major research focus of the department. Currently, we are investigating the toxicoproteomics of immunosuppressive drugs (i.e. Tacrolimus, Sirolimus) and protein targets of the toxic metabolite of mycophenolic acid AcMPAG. We are exploring the interacting partners of the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTOR C1) in human lymphocytes. In a further project sponsored through a grant from the Faculty of Medicine Research Programme the differential signatures of protein and phosphoproteome expression in human T lymphocytes induced by Tacrolimus and Sirolimus alone or synergic treatment have been investigated. Further projects involve stress-dependent changes in the myocardial-proteome in cooperation with the Department of

Cardiology and Pneumology, UMG. A further project focussed on shear-stress induced changes in endothelial protein expression in a cooperation with the Institute for Physiology and Pathophysiology, Ruprecht-Karls-University Heidelberg. In the field of neurodegenerative diseases we are part of a EU project (Prion Screen) for the development of a screening assay for the diagnosis of Prion diseases in humans. In particular, we are investigating potential biomarkers of CJD. In collaboration with the Institute of Genomics and Integrated Biology (IGIB), Delhi/India, and the Department of Medical Microbiology, UMG Göttingen, we are involved in an Indo-German BMBF project with the aim to identify allergens/immunogens of the fungus *Aspergillus fumigatus*. The current project will allow us to develop recombinant novel antigens, allergens which could be used for improving diagnostic tests.

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 was used in a large international multicentre study (FDCC study) examining 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 monoethylglycincylidide (MEGX) was quantified as an indicator of liver function. Furthermore, mass spectrometric methods for the determination of tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Erlotinib, Sunitib and Nilotinib were established.

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

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

Hassan Dihazi, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, UMG Göttingen

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

Prof. Dr. Utz Reichard, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, UMG Göttingen

Dr. Peter Schott, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, UMG Göttingen

Dr. Maria Shipkova, Institut für Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital, Stuttgart

E. Wieland, Institut für Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital, Stuttgart

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

Prof. Dr. Inga Zerr, Abteilung Neurologie, UMG Göttingen

Prof. G.L. Sharma, Institute of Genomics and Integrative Biology (IGIB), Delhi, India

PD Dr. M. Cattaruzza, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Prof. Dr. M. Hecker)

Asst. Prof. Sarbassov, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center

PD Dr. med. R. Steinfeld, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Pädiatrie II (Prof. Dr. med. J. Gärtner)

Drittmittelförderung Funding

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

BMBF, Projekt IND 06/040, Studies on *Aspergillus fumigatus* proteome for identification of novel unknown immunogens, 2007-2010

Prion Screen, SB5A-CT-2007-044438, 2007-2010

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Petrova DT, Asif Abdul R, Armstrong Victor W, Dimova I, Toshev S, Yaramov N, Oellerich M, Toncheva D (2008) Expression of chloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) and tumor protein D52 (TPD52) as potential biomarkers for colorectal cancer. CLIN BIOCHEM, 41(14-15): 1224-36.

Ramljak S, Asif AR, Armstrong VW, Wrede A, Groschup MH, Buschmann A, Schulz-Schaeffer W, Bodemer W, Zerr I (2008) Physiological role of the cellular prion protein (PrP^C): protein profiling study in two cell culture systems. J PROTEOME RES, 7(7): 2681-95.

Schott P, Asif AR, Gräf C, Toischer K, Hasenfuss G, Kögler H (2008) Myocardial adaptation of energy metabolism to elevated preload depends on calcineurin activity: a proteomic approach. BASIC RES CARDIOL, -:-.

Asif AR, Armstrong VW, Voland A, Wieland E, Oellerich M, Shipkova M (2007) Proteins identified as targets of the acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in kidney tissue from mycophenolate mofetil treated rats. BIOCHIMIE, 89(3): 393-402.

Dihazi H, Müller GA, Lindner S, Meyer M, Asif AR, Oellerich M, Strutz F (2007) Characterization of diabetic nephropathy by urinary proteomic analysis: identification of a processed ubiquitin form as a differentially excreted protein in diabetic nephropathy patients. CLIN CHEM, 53(9): 1636-45.

Saboli I, Asif AR, Budach WE, Wanke C, Bahn A, Burckhardt G (2007) Gender differences in kidney function. PFLUG ARCH EUR J PHY, 455(3): 397-429.

Asif AR, Ljubojevic M, Sabolic I, Shnitsar V, Metten M, Anzai N, Mueller GA, Burckhardt G, Hagos Y (2006) Regulation of steroid hormone biosynthesis enzymes and organic anion transporters by forskolin and DHEA-S treatment in adrenocortical cells. AM J PHYSIOL-ENDOC M, 291(6): E1351-E1359.

Asif AR, Oellerich M, Armstrong VW, Riemenschneider B, Monod M, Reichard U (2006) Proteome of conidial surface associated proteins of *Aspergillus fumigatus* reflecting potential vaccine candidates and allergens. J PROTEOME RES, 5(4): 954-62.

Koehler SC, Ahsen NV, Schlumbohm C, Asif AR, Goedel-Armbrust U, Oellerich M, Wojnowski L, Armstrong VW (2006) Marmoset CYP3A21, a model for human CYP3A4: protein expression and functional characterization of the promoter. XENOBIOTICA, 36(12): 1210-26.

Reichard U, Léchenne B, Asif AR, Streit F, Grouzmann E, Jousson O, Monod M (2006) Sedolisins, a new class of secreted proteases from *Aspergillus fumigatus* with endoprotease or tripeptidyl-peptidase activity at acidic pHs. APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 72(3): 1739-48.

4.

Marker der kardialen Zellschädigung und der neuroendokrinen Aktivierung

Kardiale Marker in der Risikostratifizierung und Früherkennung 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. Aufgrund ihrer exzellenten analytischen Spezifität und Sensitivität wurde eine neue, verbesserte Definition des Myokardinfarktes möglich. Die Nachweisbarkeit niedrigster Troponinerhöhungen sowie die Verfügbarkeit weiterer innovativer kardialer Marker des Zelluntergangs und der kardialen Belastung gestatten darüber hinaus ein besseres Verständnis und eine verbesserte Diagnostik weiterer kardiopulmonaler Erkrankungen.

Untersucht wurde die Bedeutung niedriggradiger kardialer Troponinerhöhungen bei Lungenembolien. Erhöhungen des kardiospezi-

fischen Troponins I oder T waren mit der echokardiographisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion signifikant korreliert. Entscheidend war die Korrelation mit Mortalität und kompliziertem 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 Lungenemboliereseziden assoziiert.

Weiterhin wurde das "heart-type fatty acid-binding protein" (H-FABP) an Patienten mit akuter Lungenembolie untersucht: Es erwies sich als vielversprechender, früher Marker der Rechtsherzbelastung und sagte in der multivariaten Analyse einen ungünstigen Verlauf vorher ($p < 0.0001$). Während H-FABP-negative Patienten eine sehr gute Prognose aufwiesen, hatten H-FABP-positive Patienten mit gleichzeitig auffälliger Rechtsherz-Echokardiographie eine hohe Komplikationsrate (57.1 %, OR 81.4).

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 negativ 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.

Diagnose und Verlauf einer diastolischen kardialen Dysfunktion

In vorausgehenden BMBF-geförderten klinischen Forschungsvorhaben der Abteilungen Kardiologie und Pneumologie, Klinische Chemie, Allgemeinmedizin sowie Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen wurde die Wertigkeit der Marker der neuroendokrinen Aktivierung in Patienten mit Symptomen der kardialen Insuffizienz sowie in Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz untersucht. Im Hinblick auf die Beurteilung des Schweregrades einer systolischen Herzinsuffizienz, die Früherkennung einer asymptomatischen Insuffizienz in Risikopatienten sowie den Ausschluss einer kardialen Ursache einer Dyspnoe erwiesen sich BNP und sein N-terminales Propeptidfragment als die geeignetsten neuroendokrinen Marker.

Die beiden BMBF-geförderten, multizentrisch durchgeführten Folgeprojekte "Diastolische Dysfunktion" (Kompetenznetz Herzinsuffizienz, TP7 Followup) und "Aldo-DHF" (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure; assoziiertes Projekt) sind thematisch eng miteinander verbunden. Im Hauptteil des Projekts "Diastolische Dysfunktion" wird eine repräsentative Kohorte von Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysfunktion oder mit symptomatischer diastolischer kardialer Insuffizienz über einen Zeitraum von 2-5 Jahren untersucht. Ziele dieser Studie sind

die weitere Etablierung eines Netzwerkes zur diastolischen Insuffizienz, die Etablierung eines nicht-invasiven Algorithmus (kardiale Labormarker, Echokardiographie, Spirometrie) zur Frühdiagnose und zum Grading der diastolischen Dysfunktion in Korrelation zum Goldstandard Herzkatheter sowie die Untersuchung der Prävalenz und des klinischen (Spontan-) Verlaufs sowohl der asymptomatischen diastolischen Dysfunktion als auch der manifesten diastolischen Herzinsuffizienz.

Die außerordentliche ökonomische Relevanz der diastolischen Dysfunktion im Hinblick auf Behandlungsbedürftigkeit und Hospitalisierungsfrequenz ergibt sich aus Schätzungen, die bei vorliegender Herzinsuffizienzsymptomatik von einer diastolischen Dysfunktion in bis zu 50 % der Patienten ausgehen. Trotz der hohen Anzahl betroffener Patienten ist die Datenlage der Therapiestudien zur diastolischen Insuffizienz sehr begrenzt.

Die funktionellen Veränderungen der diastolischen Dysfunktion, charakterisiert durch gestörte Relaxation und eingeschränkte Compliance, korrelieren mit strukturellen Veränderungen der kardiomyozytären Hypertrophie, vermehrter Fibrosierung, Kollagenisoform-Shift und molekularem Remodeling der Myozyten. Dies ist assoziiert mit einer erhöhten suprarenalen und lokal-kardialen Aldosteronproduktion. Es besteht eine breite experimentelle/präklinische Evidenz über den wesentlichen Beitrag der kardialen Aldosteronrezeptorstimulation zur gestörten diastolischen Funktion herzinsuffizienter Patienten. Eine Aldosteronrezeptorblockade mit Spironolacton wiederum führt zu einer Abnahme des N-terminalen Kollagen III Propeptids, eines wichtigen Fibrosemarkers.

Angesichts einer fehlenden etablierten Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz erfolgt in der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, zweiarmligen Multicentre Therapiestudie "Aldo-DHF" an 420 Patienten eine Untersuchung der Wirksamkeit von Spironolacton bei diastolischer Dysfunktion. Hierbei werden funktionelle (Echokardiographie, Spirometrie), klinische (Lebensqualität, Belastbarkeit) und labordiagnostische Endpunkte (Marker der neuroendokrinen Aktivierung, der Inflammation und des Kollagenstoffwechsels) erhoben und geprüft.

Das Core-Laboratorium der beiden Multicentrestudien ist in der Abt. Klinische Chemie der UMG allokiert. Neben der wissenschaftlichen Zusammenarbeit ist das Core Laboratorium verantwortlich für die Messung der Proben, die Präanalytik mit entsprechenden qualitätssichernden Maßnahmen, die Materialbank mit Probenaliquotierung und Probenlagerung sowie die EDV-Dokumentation der Proben und Messergebnisse.

4. Markers of Myocardial Damage and Neuroendocrine Activation

Cardiac troponins in risk stratification and early detection 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. As a consequence of their

excellent analytical specificity and sensitivity the definition of "myocardial infarction" was extended and redefined. The sensitive detection of very low troponin concentrations as well as the additional cutting-edge cardiac markers of myocardial necrosis and cardiac stress allow a better understanding and improved diagnostics in further cardiopulmonary disorders.

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.

We furthermore studied the "heart-type fatty acid-binding protein" (H-FABP) in patients with acute pulmonary embolism. This marker turned out to be a promising early marker of right ventricular dysfunction and predicted an unfavourable clinical course (multivariable analysis, $p < 0.0001$). While H-FABP negative patients showed a very good prognosis, H-FABP positive patients with concurrent right ventricular dysfunction (echocardiography) exhibited an increased complication rate (57.1 %, OR 81.4).

In contrast to markers of cardiomyocyte necrosis, natriuretic peptides and their N-terminal propeptide fragments represent functional markers of acute or chronic pressure or volume stress. NT-proBNP (cutoff 1000 ng/L) shows a negative predictive value higher than 95 % for complicated or fatal courses of pulmonary embolism. NT-proBNP concentrations combined with RV echocardiography allow a highly significant risk stratification.

Diagnosis and course of diastolic cardiac dysfunction

In preceding BMBF-funded clinical investigations performed in cooperation with the Dep. of Cardiology-Pneumology, Clinical Chemistry, General Practice as well as Psychosomatics and Psychotherapy at the University of Goettingen, the significance of markers of neuroendocrine activation was studied in patients with symptoms of heart failure and in patients at risk for the development of cardiac insufficiency. BNP and its N-terminal propeptide fragment proved to be the most adequate neuroendocrine markers with respect to the severity of heart failure, early diagnosis of asymptomatic insufficiency, as well as for the exclusion of a cardiac cause in dyspnea.

The two current BMBF-funded multicentre followup projects "Diastolic Dysfunction" (Competence Network Heart Failure, TP7) and "Aldo-DHF" (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure; associated project) are thematically closely connected. In the main part of the project "Diastolic Dysfunction" a representative cohort of patients at risk for diastolic dysfunction and patients with clinical signs of heart failure are being followed for 2-5 years. Goals of this study include the consolidation of the network, the implementation of a non-invasive algorithm (laboratory markers, echocardiography, spirometry) correlated with the invasive gold standard (intracardiac catheter) as well as the investigation of the prevalence and the clinical (spontaneous) course of asymptom-

atic diastolic dysfunction and of patients with evident diastolic heart failure.

The important economic relevance of diastolic dysfunction with respect to required treatment and hospitalization frequency follows from the estimated incidence of up to 50 % in patients with symptoms of heart failure. Despite the high number of these patients, data on therapy studies are scarce.

Functional changes in diastolic dysfunction (impaired relaxation and compliance) correlate with structural alterations (cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, collagen isoform shift, molecular remodeling). These are associated with an increased suprarenal and localized cardiac aldosterone production. There is a large body of experimental/preclinical evidence concerning the contribution of cardiac aldosterone receptor stimulation for the impaired diastolic function of heart failure patients. Blockade of aldosterone receptors in turn leads to a decrease of N-terminal collagen III propeptide (fibrosis marker).

In light of the fact that an established therapy for diastolic heart failure is lacking, the "Aldo-DHF" study was initiated in 420 patients in a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity, diastolic function (spirometry, echocardiography, QoL) and selected biochemical markers (neuroendocrine activation, inflammation, collagen metabolism).

The core laboratory of the multicentre studies is supervised by the Dep. of Clinical Chemistry. In addition to the scientific cooperation the core laboratory manages preanalytical aspects with appropriate quality assurance measures. It is responsible for measurement, aliquoting and controlled storage of the samples as well as for IT documentation of sample archiving and test results.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group leaders

Dr. med. Lutz Binder

Kooperationen Cooperations

Kooperationen / Cooperations

E. Gladrow, Abbott GmbH, Wiesbaden

B. Krauel, Abbott GmbH, Wiesbaden

G. Hess, Roche Diagnostics, Mannheim

D. Zdunek, Roche Diagnostics, Mannheim

B. Pieske, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universität Göttingen / Universität Graz

R. Wachter, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universität Göttingen

G. Hasenfuß, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Universität Göttingen

F. Edelmann, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Universität Göttingen

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

M. M. Kochen, Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

M. Scherer, Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

J. Koschak, Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

K. Norozi, Children's Hospital, London Health Sciences Centre, Kanada

A. Wessel, Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

S. Konstantinides, Abteilung Kardiologie u. Pneumologie, Universität Göttingen

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

Kooperationspartner des Teilprojekts 7 des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz sowie des asso-

zierten Projekts Aldo-DHF an den Universitäten in Göttingen, Berlin, Halle, Lübeck, Marburg, München, Würzburg

Drittmittelförderung Funding

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Koschack J, Scherer M, Lüers C, Kochen MM, Wetzel D, Kleita S, Pouwels C, Wachter R, Herrmann-Lingen C, Pieske B, Binder L (2008) Natriuretic peptide vs. clinical information for diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMC Fam Pract*, 9: 14.

Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Binder L, Geyer S, Zoege M, Buchhorn R (2007) Chronotropic incompetence in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *J CARD FAIL*, 13(4): 263-8.

Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S (2007) Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *EUR HEART J*, 28(2): 224-9.

Wachter R, Lüers C, Kleita S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B (2007) Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *EUR J HEART FAIL*, 9(5): 469-76.

Michalsen A, Knoblauch NT, Lehmann N, Grossman P, Kerkhoff G, Wilhelm FH, Moebus S, Konstantinides S, Binder L, Heusch G, Siffert W, Budde T, Dobos GJ (2006) Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina--the role of GNB3 C825T polymorphism. *AM HEART J*, 151(4): 870-7.

Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, Zoege M, Binder L, Geyer S, Wessel A (2006) Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *AM J CARDIOL*, 97(9): 1377-82.

Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, Binder L, Budde T, Dobos GJ. Mediterranean Diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *EUR J CLIN NUTR* 2006, 60(4): 478-485.

Anhang Appendix

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

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

Kühn W, Dr. med., Genexpression antioxidativ wirksamer Enzyme in Leukozyten während der Dialysebehandlung. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Zücker S, Dr. med., Insulinomimetische und insulinsynergistische Effekte von 2-(3-Methylcinnamylhydrazono)-Propionat (MCHP) an 3T3-L1-Fibroblasten und -Adipozyten. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

01.-04.10.2006: Wissenschaftlicher Beirat, Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Mannheim, Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

20.-24.08.2007: 24th World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, Petaling Jaya, Malaysia, Invited Faculty, Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

19.-22.09.2007: Wissenschaftlicher Beirat: Gemeinsamer Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Wien, Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

21.-24.09.2008: Wissenschaftlicher Beirat: 5. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Mannheim, Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Prof. Dr. Victor William Armstrong

Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) C.E. Pippenger Award 2007

Prof. Dr. Nicolas von Ahnen

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), 50. Jahrestagung in Basel: Nachwuchsförderpreis "Thromboseforschung / vaskuläre Medizin", 2006

EUGeneHeart General Assembly Meeting in Paris in Kooperation mit der AG Prof. Dr. med. R. Knöll, Abteilung Kardiologie und Pneumologie/Kardiovaskuläre Molekulargenetik, UMG Göttingen: 1. Posterpreis, 2008

Dr. Abdul Rahman Asif

"Joint Congress SEPro-EuPA on Proteomics & Pathology from both sides of the Atlantic Ocean - Valencia 2007": The Best Poster Award

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

American Association of Anatomists (bis Ende 2006)

Anatomische Gesellschaft

European Society for Microcirculation

Gesellschaft für Mikrozirkulation und vaskuläre Biologie

Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (Mitglied des Vorstandes, seit 2005; Vizepräsident seit 2009)

International Society of Lymphology (Mitglied des Exekutivkomitees, seit 2003)

North American Vascular Biology Organization

Universitäre Gremien University Boards

Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

Fakultätsrat, Medizinische Fakultät UMG, seit 1993

Vorstandsmitglied Zentrum Innere Medizin, UMG, seit 1999

Gerätekommission, UMG, seit 2001

Laborkommission, UMG, seit 2000

Kommission für Entwicklung und Finanzplanung, UMG, seit 2005

Prof. Dr. Victor William Armstrong

Habilitationskommission 2004 - 2007

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

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

Associate Editor, Clinical Chemistry, seit 2007

Associate Editor, Clinical Biochemistry, 1996-2007

Editorial Board, Journal of Molecular and Clinical Pathology, seit 2007

Editorial Board, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2003-2007

Prof. Dr. Victor William Armstrong

Editorial Board, Clinical Biochemistry, seit 1996

Editorial Board, Therapeutic Drug Monitoring, seit 2003

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

R.P. Agarwal, Department of Pathology, Washington Hospital Center and Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA

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

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

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

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

Prof. G.L. Sharma, Institute of Genomics and Integrative Biology (IGIB), Delhi, India

Ass. Prof. Sarbassov, M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas, USA

EU-Projekte European Research Projects

Eurogendis, 2004-2006

EUPEAH, QLRICT-200202758, 2002-2006

Prion Screen, SB5A-CT-2007-044438, 2007-2010

Stipendiaten/Stipendiatinnen Scholarship Holders

D. Petrova, Europäische Union, Prion Screen, SB5A-CT-2007-044438, 2007-2010

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

M. Qasim, Higher Education Commission of Pakistan (HEC-P) Faculty Development Scholarship (35/KUST/ACAD/08), 2008-2011

H. Rahman, HEC-P Faculty Development Scholarship (153/KUST/ACAD/08), 2008-2011

M. Tauseef, DAAD / HEC-P (A/08/92544), 2008-2011

S. Zafar, Prion Screen (SB5A-CT-2007-044438) seit 2007

Gastwissenschaftler/innen Guest Scientists

Philip D. Watson, Professor of Pediatrics and Pharmacology, University of Cincinnati, USA

Prof. G.L. Sharma, Institute of Genomics and Integrative Biology (IGIB), Delhi, India

Bharat Singh (MSc), Institute of Genomics and Integrative Biology (IGIB), Delhi, India

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Abbott, Wiesbaden

Applied Biosystems, Darmstadt

Astellas Pharma GmbH, München

Bayer, Terry Town, USA

Dade Behring, Schwalbach

Hoffmann-LaRoche AG, Basel, Schweiz

Merckle, Ulm

Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

Waters, Milford, USA

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

2 API LC-MS/MS Geräte

Affymetrix GeneChip Station

Affymetrix GeneChip Scanner

LightCycler 1.5

Light Cycler 480

MALDI micro MXTM

Q-TOF, Ultima Global

Quattro microTM API

Quattro Premier XE