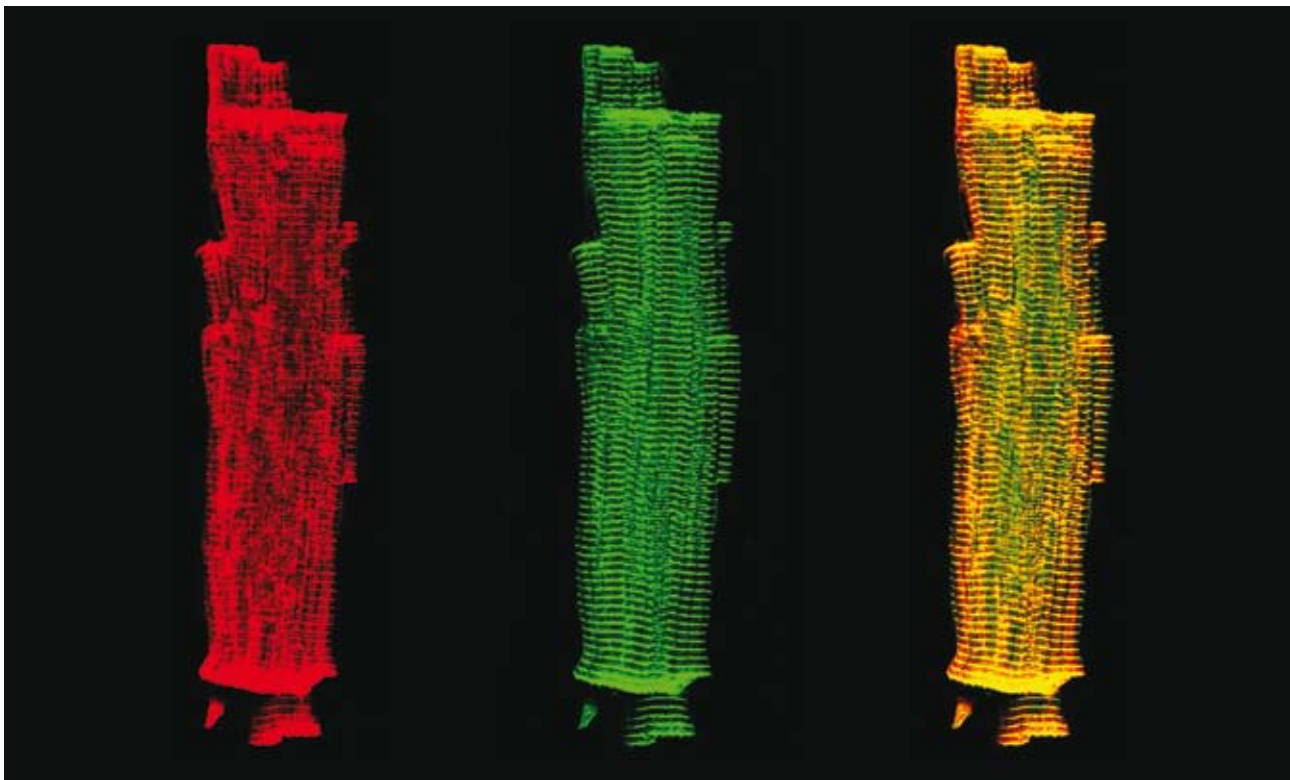


Zentrum Innere Medizin
Abteilung Kardiologie und Pneumologie
Centre for Internal Medicine
Department of Cardiology and Pneumology



Immunzytologische Färbung von isolierten Herzmuskelzellen (CaMKII, rot; Natriumkanal, grün; Überlagerung, gelb) aus Wagner et al., 2006.
Immunocytochemical staining in isolated cardiac myocytes (CaMKII, red; Na channel, green; overlay, yellow) from Wagner et al., 2006.

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Phänotyperegulation bei Herzinsuffizienz
 - ▷ Stammzellen und Organregeneration bei Herzinsuffizienz
 - ▷ Pneumologie
 - ▷ Thrombose – Fibrinolyse – Atherosklerose
 - ▷ Elektrophysiologie
 - ▷ Molekulare Elektrophysiologie und Bildgebung
- ▷ Phenotype Regulation in Heart Failure
 - ▷ Stem Cells and Organ Regeneration in Heart Failure
 - ▷ Pneumology
 - ▷ Thrombosis – Fibrinolysis – Arteriosclerosis
 - ▷ Electrophysiology
 - ▷ Molecular Electrophysiology and Imaging
-



Abteilungsleiter Head of Department

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß

Kontaktinformationen Contact

Abteilung Kardiologie und Pneumologie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6351, Fax +49-551 / 39-6389
 hasenfus@med.uni-goettingen.de
 www.herzzentrum-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Hasenfuß, Gerd	Prof. Dr. med.	hasenfus@med.uni-goettingen.de	39-6351
Zabel, Markus	Prof. Dr. med.	markus.zabel@med.uni-goettingen.de	39-12575
Maier, Lars S.	Prof. Dr. med.	lmaier@med.uni-goettingen.de	39-8927
Lehnart, Stephan E.	Prof. Dr. med.	slehnart@med.uni-goettingen.de	39-10575
Schillinger, Wolfgang	PD Dr. med.	schiwolf@med.uni-goettingen.de	39-22920
Unterberg-Buchwald, Christina	Apl. Prof. Dr. med.	unterberg@med.uni-goettingen.de	39-6319
Schäfer, Katrin	Prof. Dr. med.	katrin.schaefer@med.uni-goettingen.de	39-8921
Vollmann, Dirk	PD Dr. med.	d.vollmann@med.uni-goettingen.de	39-12970

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Guan-Schmidt, Kaomei	Dr. rer. nat.	kguan@med.uni-goettingen.de	39-5321
Seidler, Tim	Dr. med.	tseidler@web.de	39-6380
Raupach, Tobias	Dr. med.	raupach@med.uni-goettingen.de	39-6318
Wachter, Rolf	Dr. med.	wachter@med.uni-goettingen.de	39-6310

EINLEITUNG

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

Hauptschwerpunkt ist die molekulare Analyse und Entwicklung neuer Therapiestrategien bei Herzinsuffizienz. Dies beinhaltet die Analyse der veränderten Gen- und Protein-Expression bei Herzinsuffizienz und die Analyse der gestörten Funktion, insbesondere im Hinblick auf den Calcium-Stoffwechsel. Diese Projekte werden teilweise im Rahmen der DFG Klinischen Forschergruppe 155 „Die Bedeutung von Biomechanik und Ca^{2+} -Stoffwechsel bei Herzinsuffizienz und Regeneration“ durchgeführt. Der Schwerpunkt umfasst auch die Analyse der genetischen Prädisposition zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz, durchgeführt im Rahmen des Nationalen Genomnetzes Herzkreislauf, Standort Göttingen, sowie die Stammzelltherapie zur Organregeneration. Weitere übergeordnete Schwerpunktthemen sind die Entstehung von Arteriosklerose auf der Basis einer Atherothrombose sowie die Entwicklung einer Restenose nach Gefäßaufweitung. Schließlich sind weitere Themenschwerpunkte die Pneumologie, sowie die klinische und molekulare Elektrophysiologie.

PREFACE

The Department of Cardiology and Pneumology is active in patient care, research and teaching. Research deals with four major topics.

Main focal topic is molecular analysis and development of new treatment strategies in heart failure. This includes analysis of altered gene and protein expression in heart failure and functional analysis in relation to calcium cycling. These projects are performed within the Clinical Research Group 155 "Relevance of Biomechanics and Ca^{2+} -Homeostasis for Heart Failure and Regeneration" as project program grant of the DFG. In addition, the department undertakes analyses of genetic predispositions for the development of heart failure (and is) searching for modifier and susceptibility genes. This research is performed in line with the German National Genome Network. The focal point 'Heart Failure' also includes stem cell therapy as well as the development of adult and embryonic stem cell strategies for organ regeneration. A second major focal point deals with atherosclerosis in term of its development on the basis of atherothrombosis as well as the development of restenosis after angioplasty. Finally, other major research topics are pneumology and clinical as well as molecular electrophysiology.

1. Phänotypregulation bei Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz kommt es einerseits zum direkten Zelluntergang, z.B. im Rahmen eines Myokardinfarktes, andererseits zum Umbau der primär nicht geschädigten Herzmuskelzellen durch die vermehrte mechanische Belastung sowie durch hormonelle Ein-

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

1. Phenotype Regulation in Heart Failure

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

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Gerd Hasenfuß

Prof. Dr. Stephan Lehnart

Dr. Tim Seidler

Dr. Karl Toischer

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Loren Field, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Prof. Dr. Jeffrey D. Molkenin, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Ohio, USA

Prof. Dr. Godfrey Smith, University of Glasgow, UK

Drittmittelförderung Funding

DFG Klinische Forschergruppe 155, 2006-2009, sowie 2009-2012

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Toischer K, Kögler H, Tenderich G, Grebe C, Seidler T, Nguyen van P, Jung K, Knöll R, Körfer R, Hasenfuß G. Elevated Afterload, Neuroendocrine Stimulation, and Human Heart Failure Increase BNP Levels and Inhibit Preload-Dependent SERCA Upregulation. *Circ Heart Fail.* 1 (2008) 265-271.

Schott P, Asif AR, Graf C, Toischer K, Hasenfuß G, Kögler H. Myocardial adaptation of energy metabolism to elevated preload depends on calcineurin activity: A proteomic approach. *Basic Res Cardiol.* 103(3) (2008) 232-43.

Jacobshagen C, Grüber M, Teucher N, Schmidt AG, Unsöld BW, Toischer K, Nguyen VP, Maier LS, Kögler H, Hasenfuß G. Celecoxib modulates hypertrophic signalling and prevents load-induced cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 10(4) (2008) 334-42.

Mauritz C, Schwanke K, Reppel M, Neef S, Katsirntaki K, Maier LS, Nguemo F, Menke S, Haustein M, Hescheler J, Hasenfuß G, Martin U (2008) Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation (Internet-Ausgabe)*, 118(5): 507-17.

Armand AS, Bourajaj M, Martínez-Martínez S, el Azzouzi H, da Costa Martins PA, Hatzis P, Seidler T, Redondo JM, De Windt LJ. Cooperative synergy between NFAT and MyoD regulates myogenin expression and myogenesis. *J Biol Chem.* 2008 Oct 24;283(43):29004-10.

Seidler T, Loughrey CM, Zibrova D, Kettlewell S, Teucher N, Kögler H, Hasenfuß G, Smith GL (2007) Overexpression of FK-506 binding protein 12.0 modulates excitation contraction coupling in adult rabbit ventricular cardiomyocytes. *CIRC RES*, 101(10): 1020-9.

Knöll R, Postel R, Wang J, Krätzner R, Hennecke G, Vacaru AM, Vakeel P, Schubert C, Murthy K, Rana BK, Kube D, Knöll G, Schäfer K, Hayashi T, Holm T, Kimura A, Schork N, Toliat MR, Nürnberg P, Schultheiss HP, Schaper W, Schaper J, Bos E, Den Hertog J, van Eeden FJ, Peters PJ, Hasenfuß G, Chien KR, Bakkers J (2007) Laminin-alpha4 and integrin-linked kinase mutations cause human cardiomyopathy via simultaneous defects in cardiomyocytes and endothelial cells. *CIRCULATION*, 116(5): 515-25.

Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, Kettlewell S, Werner C, Raddatz D, Elgner A, Tenderich G, Pieske B, Ramadori G, Schöndube FA, Kögler H, Kocksämpfer J, Maier LS, Schwörer H, Smith GL, Hasenfuß G (2007) Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits: evaluation of mechanisms. *CIRCULATION*, 116(1): 57-66.

Deng S, Kulle B, Hosseini M, Schlüter G, Hasenfuß G, Wojnowski L, Schmidt A (2007) Dystrophin-deficiency increases the susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *EUR J HEART FAIL*, 9(10): 986-94.

Kögler H, Schott P, Toischer K, Milting H, Van PN, Kohlhaas M, Grebe C, Kassner A, Domeier E, Teucher N, Seidler T, Knöll R, Maier LS, El-Banayasy A, Körfer R, Hasenfuß G. Relevance of brain natriuretic peptide in preload-dependent regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase expression. *Circulation.* 113(23) (2006) 2724-32.

2. Stammzellen und Organregeneration bei Herzinsuffizienz

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit dem Thema Organregeneration bei Herzinsuffizienz.

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

Die Korrektur des Phänotyps kann einerseits pharmakologisch und biochemisch in Angriff genommen werden, dementsprechend werden Untersuchungen an isolierten Zellen und an multizellulären Präparaten durchgeführt um den Einfluss dieser Interventionen auf die Funktion zu analysieren. Andererseits kann molekular eine Korrektur des Phänotyps durch Gentransfer erreicht werden. Die Arbeitsgruppe hat eine Technik zum effizienten adenoviralen Gentransfer in multizelluläres Herzmuskelgewebe entwickelt und eine Kulturtechnik erarbeitet, die es ermöglicht, das Muskelgewebe nach dem adenoviralen Gentransfer zu untersuchen. In mehreren Studien wurden Adenoviren mit entsprechenden Genen hergestellt, die funktionelle Veränderung nach Gentransfer wird überprüft.

Eine weitere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Organregeneration durch Zelltransplantation. Ein Schwerpunkt ist die direkte Herstellung von pluripotenten Stammzellen aus somatischen Zellen. Die Gruppe hat gezeigt, dass spermatogoniale Stammzellen (SSCs) aus dem Hoden der adulten Maus unter in vitro Kulturbedingungen ohne genetische Modifikation zu pluripotenten Stammzellen konvertieren können. Allerdings ist nicht klar, ob humane SSCs pluripotent sind, und wie humane SSCs zu pluripotenten Stammzellen konvertiert werden könnten. Die Arbeitsgruppe hat humane SSCs aus testikulären Homogenaten identifiziert, und ist dabei, die richtigen Kulturbedingungen für die Konversion von humanen SSCs in ES-ähnliche Zellen zu etablieren. Die Entwicklung von Therapieverfahren für die Zell-Ersatztherapie, z.B. nach Myokardinfarkt, stellt den 2. Schwerpunkt dieser Gruppe dar. Die Zell-basierte Myokardregeneration würde von der Verfügbarkeit einer skalierbaren und autologen Ersatz-Zellquelle profitieren. Die ideale Stammzelle für die Herzmuskelregeneration konnte allerdings noch nicht definiert werden. Die Arbeitsgruppe ist dabei, neue Techniken zu entwickeln, um aus pluripotenten Stammzellen kardiale Vorläuferzellen zu isolieren und deren Schicksal nach Transplantation in ein Mäuseherz mit vorangegangenen Infarkt zu verfolgen.

2. Stem Cells and Organ Regeneration in Heart Failure

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

Correction of the phenotype can be performed pharmacologically or biochemically on the one hand or using gene transfer on the other hand. The group has developed a technique for highly efficient adenoviral gene transfer in multicellular myocardial preparations. Furthermore, a technique to study gene transfer in multicellular preparations in a long-term culture system has been developed. A number of genes of interest have been cloned into adenoviruses, and functional consequences of adenovirus-mediated gene transfer have been studied.

Another group is interested in organ regeneration by cell transplantation. One major focus is the generation of pluripotent stem

cells from somatic cells. The group showed that adult mouse spermatogonial stem cells (SSCs) can become pluripotent stem cells under in vitro culture conditions without genetic modulation. However, it is not clear whether human SSCs are pluripotent and how they could be induced to convert into pluripotent cells in vitro. The group has identified SSCs from human testis and is currently developing culture conditions to derive pluripotent stem cells from human SSCs. The second major focus is the development of cell based therapy strategies for cell replacement e.g. after myocardial infarction. Cell-based myocardial repair would benefit from the availability of a scalable and autologous surrogate cell source. The ideal stem cell for myocardial regeneration has not been identified yet. The group is trying to develop techniques to isolate cardiac-committed cells from cultures of pluripotent stem cells, transplant those cells in mouse hearts with myocardial infarction and track the fate of these donor cells.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß

Dr. Kaomi Guan-Schmidt

Mitarbeiter/innen Group Members

Dr. Katrin Streckfuß-Bömeke

Frieder Wolf

Dr. Alexander Becker

Dipl. Biol. Diana Kaiser

Dipl. Biol. Daniela Hübscher

Dipl. Biol. Jörg Jende

Dr. Alla Vlasov

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Loren Field, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Prof. Dr. Adelino Leite Moreira, Dept. of Physiology, University of Porto, Porto, Portugal

Prof. Dr. Julius Gyula Papp, Dept. of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary

Prof. Dr. Karim Nayernia, Institute of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne, UK

Prof. Dr. Sheng Ding, Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA

Prof. Dr. Wolfgang Engel, Institute of Human Genetics, Georg-August-University of Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. Gerald Wulf, Dept. Haematology/Oncology, Georg-August-University of Göttingen

PD Dr. Ralf Dressel, Dept. Cellular and Molecular Immunology, Georg-August-University of Göttingen

Drittmittelförderung Funding

BMBF (Hasenfuß G.) 01GN0601, 2006-2007

Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (Hasenfuß), ZN 2147, 2006-2007
Anschubfinanzierung GAU (Guan), 2006-2008

Heidenreich von Siebold-Programm 2006, GAU (Guan), 2006-2008

DFG Klinische Forschergruppe 155, TP07 (Engel, Guan, Schäfer, Nayernia), EN 84/21-1, 2006-2009

Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (Hasenfuß G.), Kapitel 06 08 TG 74, 2007-2008

BMBF (Guan, Hasenfuß), 01GN0822, 2008-2011

DFG (Guan), Gu595/2-1, 2008-2011

BMBF (Guan), 01GN0966, 2009-2012

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Zovoilis A, Nolte J, Drusenheimer N, Zechner U, Hada H, Guan K, Hasenfuß G, Nayernia K, Engel W. Multipotent adult germline stem cells and embryonic stem cells have similar microRNA profiles. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14:521-9.

Mardanpour P, Guan K, Nolte J, Lee JH, Hasenfuß G, Engel W, Nayernia K. Potency of germ cells and its relevance for regenerative medicine. *J. Anat.* 2008; 213:26-29.

Guan K, Wagner S, Unsöld B, Maier LS, Kaiser D, Hemmerlein B, Nayernia K, Engel W, Hasenfuß G. Generation of functional cardiomyocytes from adult mouse spermatogonial stem cells. *Circ Res.* 2007; 100:1615-25.

Guan K, Hasenfuß G. The prospect of adult spermatogonial stem cells for therapeutic cardiac regeneration. In: L.J. Field and K.C. Wollert (eds.) *Rebuilding the Infarcted Heart.* Informa Healthcare, pp13-24, 2007.

Guan K, Hasenfuß G. Do stem cells in the heart truly differentiate into cardiomyocytes? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 43:377-87.

Guan K, Nayernia K, Maier LS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf F, Li M, Engel W, Hasenfuß G. Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature* 2006; 440:1199-1203.

3. Pneumologie

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

Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wird in Zukunft deutlich zunehmen. Etwa im Jahr 2020 wird die COPD nach den kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache darstellen. Wir beschrieben kürzlich eine ausgeprägte sympathische Aktivierung bei Patienten mit respiratorischer Partialinsuffizienz. Weiter zeigten wir für Theophyllin einen sympathoexzitatorischen Effekt, der die epidemiologisch beschriebene Exzess-Mortalität der Substanz bei kardial erkrankten Patienten zu erklären vermag. In einem von der DGF geförderten Projekt (An 260/6-1) wurden mittels Mikroneurographie mögliche pathogenetische Mechanismen dieser Veränderungen sowie neue therapeutische Ansätze zur Beeinflussung der sympathovagalen Imbalance untersucht.

Die sympathische Aktivierung hat vielfältige negative Wirkungen, die die Symptomatik der respiratorischen Insuffizienz aggravieren. Diesbezügliche Therapieansätze untersuchen wir in einem Maus-Modell und einer klinischen Studie. Die neutrophile Elastase spielt in der Pathogenese der COPD beim Menschen eine wesentliche Rolle. In einem COPD-Modell wird daher die tracheale Applikation pankreatischer Elastase getestet, wobei die organspezifischen Folgen der neurohumoralen Aktivierung quantifiziert werden. In der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studie werden 60

Patienten mit COPD mit einem AT1 Blocker behandelt und die Lungenfunktion, die Muskelkraft und die Lebensqualität untersucht.

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

Die sympathische Aktivität zeigt eine große interindividuelle Varianz und eine bemerkenswerte intraindividuelle Konstanz. Dies legt einen genetischen Hintergrund nahe. Daher werden bei bereits mikroneurographisch untersuchten Probanden Polymorphismen adrenerger Rezeptoren (β_1 , β_2 und α_2) und der Enzyme des Katecholaminstoffwechsels (Monoaminoxidase, Catechol-O-Methyltransferase) analysiert. In einer weiteren Studie wird nach Polymorphismen, die das Auftreten einer Bleomycin induzierten Lungenschädigung prädictieren, unter Nutzung der Daten der BAG-COPP Studie gesucht (Bleomycin-Hydrolase, Surfactant-Protein C, Plasminogen Aktivator Inhibitor, Interleukine).

3. Pneumology

Patients with chronic heart failure often suffer from sleep disordered breathing. Such sleep disordered breathing is associated with increased mortality in these patients. With support by the Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (German Sleep Society), we evaluate 200 patients with chronic heart failure by polysomnography to assess the prevalence of sleep disordered breathing. Patients with diastolic dysfunction are also investigated. A randomised placebo controlled multicentre study on therapy of Cheyne-Stokes respiration using nocturnal oxygen has been conducted in 66 patients with heart failure. In two studies, we have evaluated the effects of atrial overdrive-pacing. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) will markedly increase in the coming years. In the year 2020, COPD will be the second most frequent cause of death. We have recently described a pronounced sympathetic activation in patients with COPD. Furthermore, we have demonstrated that Theophyllin has a sympathoexcitatory effect that might explain the excess-mortality described in epidemiologic studies in patients with cardiac comorbidity. In a research project supported by the DFG (An 260/6-1) we used microneurography recordings to investigate possible pathogenetic mechanisms underlying these changes as well as potential therapeutic approaches to modulate the sympatho-vagal imbalance encountered in COPD.

Sympathetic activation has multiple negative effects that might aggravate COPD. Therapeutic concepts concerning this target are evaluated in an animal model and in a clinical study. Neutrophil elastase plays an important role in pathogenesis of human COPD. Therefore, we have developed a COPD mouse model with tracheal

application of pancreatic elastase for the quantification of organ-specific effects of neurohumoral activation in COPD.

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

Sympathetic activity evaluated by microneurography shows large interindividual variance but a remarkable intraindividual stability. This suggests a genetic influence. Therefore, we have analyzed polymorphisms of adrenergic receptors (β_1 , β_2 and α_2) and of enzymes (Monoaminoxidase, Catechol-O-Methyltransferase). Bleomycin induces interstitial lung disease. In another study we evaluate polymorphisms that might predict lung disease following application of bleomycin in the treatment of lymphoma.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. T. Raupach

Prof. Dr. Stefan Andreas

Kooperationen Cooperations

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

Prof. Dr. Brockmöller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

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

Prof. Dr. Ch. Herrmann, Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. P. Calverley, Clinical Sciences Centre, University Hospital Aintree, Longmoor Lane, Liverpool, UK

Drittmittelförderung Funding

DFG Einzelförderung (An 260/6-1), 2005-2006

DFG Schwerpunktprogramm Nicotin; Teilprojekt in SSP 1226. (Riemann, Rodenbeck, Andreas), 2006-2008

DGP S3 Leitlinie (2005-2007)

Sanofi-Synthelabo, Initiator initiated trial (2002-2006)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Lütjhe L, Heusser K, Hasenfuss G, Bernardi L, Andreas S (2008) Slow breathing reduces sympathoexcitation in CPD. *Eur Respir J*, 32: 378-392

Andreas S, Batra A, Behr J, Berck H, Chenot JF, Gillissen A, Hering T, Herth F, Meierjürgen R, Mühlhig S, Nowak D, Pfeifer M, Raupach T, Schultz K, Sitter H, Worth H, Deutsche GfP, Beatmungsmedizin (2008) [Guidelines for smoking cessation in patients with COPD issued by the Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*, 62(5): 255-72.

Raupach T, Shahab L, Neubert K, Felten D, Hasenfuss G, Andreas S (2008) Implementing a hospital-based smoking cessation programme: evidence for a learning effect. *PATIENT EDUC COUNS*, 70(2): 199-204.

Lütjhe L, Andreas S (2008) Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *SLEEP MED REV*, 12(1): 19-31.

Raupach T, Nowak D, Hering T, Batra A, Andreas S (2007) [Smoking and pulmonary diseases, positive effects of smoking cessation]. *Pneumologie*, 61(1): 11-4.

Raupach T, Bätzing S, Wiebel F, Andreas S (2007) [Misleading information on smoking in German medical textbooks]. *DEUT MED WOCHENSCHR*, 132(6): 261-4.

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

Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, Lütjhe L, Fabricius JA, Hruska N, Körber W, Büchner B, Criée CP, Hasenfuss G, Calverley P (2006) Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *EUR RESPIR J*, 27(5): 972-9.

Felten D, Raupach T, Sessler C, Lütjhe L, Hasenfuss G, Andreas S (2006) [Efficacy of a cognitive-behavioral program with pharmacological support to achieve smoking cessation]. *DEUT MED WOCHENSCHR*, 131(5): 197-202.

4. Thrombose - Fibrinolyse - Atherosklerose

Atherosklerose ist ein chronischer Entzündungs- und Wundheilungsprozess der Gefäßwand, dessen gefürchtete Komplikation die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit nachfolgender Thrombose und Gefäßokklusion darstellt. Körperliches Übergewicht ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bezogen auf kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere atherothrombotische Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) assoziiert. Neben einem nachgewiesenen Zusammenhang mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren hat die Forschung in den letzten Jahren gezeigt, daß das Fettgewebe selbst als endokrines Organ zahlreiche Moleküle produziert, welche die Entwicklung der Atherosklerose und ihrer Komplikationen *direkt* beeinflussen können. In diesem Zusammenhang konzentriert sich der Forschungsschwerpunkt insbesondere auf Mechanismen über welche fibrinolytische Faktoren (uPA, tPA und PAI-1) und das Adipozytenhormon Leptin die Neointimabildung und Atherothrombose modifizieren. Dabei untersuchen wir auch die Beteiligung hämatopoetischer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark am vaskulären Wundheilungsprozess nach experimenteller Gefäßverletzung sowie die Bedeutung humaner Endothelvorläuferzellen für die Re-Endothelialisierung neointimaler Gefäßläsionen. Für unsere Untersuchungen verwenden wir ein Mausmodell mit einer chemisch-induzierten arteriellen Endothelverletzung, welches sowohl Aussagen zum zeitlichen Ablauf der dynamischen Prozesse Thrombose, Fibrinolyse und Rekanalisation, als auch die histochemische Untersuchung der zellulären und strukturellen Zusammensetzung der Neointima erlaubt. Für unsere Untersuchungen verwenden wir neben Wildtypmäußen hypercholesterinämische Apolipoprotein E- bzw. LDL-Rezeptor-Knockoutmäuse als etablierte Tiermodelle der Atherosklerose bzw. ob/ob- und db/db-Mäuse als Tiermodell für Übergewicht und Diabetes. Zelllinien (z.B. HUVEC, HASMC) oder Primärzellen (glatte Gefäßmuskelzellen, Thrombozyten, Endothelvorläuferzellen) und funktionelle Assays zur Untersuchung von Zellproliferation, -migration, -adhäsion oder Angiogenese dienen der Überprüfung der *in vivo* erhobenen Befunde. Spezifische Pathomechanismen werden auf Protein- (Immunhistochemie, Immunfluoreszenz, Western Blot, ELISA, Durchflusszytometrie) und mRNA-Ebene (RT-PCR, *in situ* Hybridisierung) untersucht und mit Hilfe von Signaltransduktionsinhibitoren, RNA-Interferenz, funktionsblockierenden Antikörpern und Gentransfer getestet. Um die Befunde im Tiermodell oder von kultivierten Zellen in klinisch relevante Pathomechanismen zu übertragen, werden die in der Grundlagenforschung gewonnenen Erkenntnisse auch an menschlichen Gefäßläsionen oder Blutproben überprüft.

4. Thrombosis - Fibrinolysis - Atherosclerosis

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

disease. Human obesity is frequently associated with cardiovascular thrombotic complications and a high risk for the development of atherosclerosis. Several proteases and protease inhibitors, including plasminogen activator inhibitor-1, are produced within the adipose tissue, and elevated serum levels of the satiety factor leptin are found in obese individuals. We are interested in how elevated circulating levels or local overexpression of adipokines affect arterial thrombosis and neointima formation. In order to investigate the dynamic processes of thrombosis and fibrinolysis, we established a mouse model of arterial injury and thrombosis at the University of Goettingen, Germany. Using this model, we described the sequence of molecular and cellular events during the vascular wound healing response to injury, focusing on the spatial and temporal expression of fibrinolytic factors within the vessel wall by immunohistochemistry, *in situ* hybridization and RT-PCR. Further studies were performed in mouse models of obesity and diabetes (ob/ob and db/db mice) or atherosclerosis (apolipoprotein E and LDL receptor knockout mice) as well as in specific gene knockout mice in order to characterize how lack of leptin or its receptor, or the lack of other factors (e.g. PAI-1, uPA, or tPA) may affect atherosclerosis development and neointima formation. Our findings using *in vivo* models were confirmed and extended under *in vitro* conditions using vascular cell lines (e.g. HUVEC) or primary cells (e.g. VSMC, platelets, endothelial progenitor cells) as well as functional assays in which we examined biological processes such as cell proliferation, adhesion, migration and angiogenesis. Moreover, specific pathomechanisms are being analyzed both at the protein (immunohistochemistry, immunofluorescence, Western blot, ELISA, flow cytometry) and at the mRNA (PCR, *in situ* hybridization, RNA profiling) level, and studies are being performed using signal transduction inhibitors, RNA interference, function-blocking antibodies, and gene transfection. Our goal is to translate the findings obtained in animal models and cell systems into clinically relevant pathomechanisms of human diseases, particularly of the thrombotic and atherosclerotic complications of obesity. Human vascular specimens, plasma samples and primary cells are analyzed in parallel for this purpose.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Katrin Schäfer

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Frauke Alves, Universität Göttingen

Dr. Thomas Korff, Universität Heidelberg

Dr. Anne und Dr. Florian Limbourg, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. James Quigley, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA

Prof. Dr. Zaverio Ruggeri, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA

Prof. Dr. Jacob Schneiderman, University of Tel Hashomer, Tel Aviv, Israel

Drittmittelförderung Funding

DFG Einzelförderung Normalverfahren, Scha 808/4-1 (2005-2008)

DFG Klinische Forschergruppe 155 (2006-2009)

Novartis Stiftung für Therapeutische Forschung (2005-2007)

Philip Morris External Research Program (2005-2008)

Deutsche Stiftung für Herzforschung (2008-2010)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Schroeter M, Humboldt T, Schäfer K, Konstantinides S. Rosuvastatin reduces atherosclerotic lesions and promotes progenitor cell mobilisation and recruitment in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis* 2009; 205:63-73.

Dellas C, Schäfer K, Rohm IK, Lankeit M, Ellrott T, Faustin V, Riggert T, Hasenfuss G, Konstantinides S. Absence of leptin resistance in platelets from morbidly obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity. *Thromb Haemost* 2008; 100:1123-1129.

Schneiderman J, Simon AJ, Schroeter MR, Flugelman MY, Konstantinides S, Schäfer K. Leptin receptor is elevated in carotid plaques from neurologically symptomatic patients and positively correlated with augmented macrophage density. *J Vasc Surg* 2008; 48:1146-1155.

Schroeter MR, Leifheit M, Sudholt P, Heida NM, Dellas C, Rohm I, Alves F, Zientkowska M, Rafail S, Puls M, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schäfer K. Leptin enhances the recruitment of endothelial progenitor cells into neointimal lesions after vascular injury by promoting integrin-mediated adhesion. *Circ Res* 2008;103:536-544.

Schroeter MR, Sawalich M, Humboldt T, Leifheit M, Meurrens K, Berges A, Xu H, Lebrun S, Wallerath T, Konstantinides S, Schleaf R, Schäfer K. Cigarette smoke exposure promotes arterial thrombosis and vessel remodeling after vascular injury in apolipoprotein E-deficient mice. *J Vasc Res* 2008;45:480-492.

Dellas C, Schremmer C, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schäfer K. Lack of urokinase plasminogen activator promotes progression and instability of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-knockout mice. *Thromb Haemost* 2007;98:220-227.

Dellas C, Schäfer K, Rohm IK, Lankeit M, Leifheit M, Loskutoff DJ, Hasenfuss G, Konstantinides S. Leptin signaling and leptin-mediated activation of human platelets: importance of JAK2 and the phospholipases C γ 2 and A2. *Thromb Haemost* 2007;98:1063-1071.

Schroeter MR, Schneiderman J, Schumann B, Glückermann R, Grimmas P, Buchwald AB, Tirilomis T, Schöndube FA, Konstantinides S, Schäfer K. Expression of the leptin receptor in different types of vascular lesions. *Histochem Cell Biol* 2007;128:323-333.

Schäfer K, Schroeter MR, Dellas C, Puls M, Nitsche M, Weiss E, Hasenfuss G, Konstantinides S. Plasminogen activator inhibitor-1 from bone marrow-derived cells suppresses neointimal formation after vascular injury in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1254-1259.

Hecke A, Brooks H, Meryet-Figuère M, Minne S, Konstantinides S, Hasenfuss G, Lebleu B, Schäfer K. Successful silencing of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells using small interfering RNA. *Thromb Haemost* 2006;95:857-864.

5. Klinische Elektrophysiologie

Die chronische Herzinsuffizienz ist häufig mit atrialen und ventrikulären Herzrhythmusstörungen verbunden. Während Patienten mit Vorhofflimmern häufig symptomatisch sind, haben Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen ein erhöhtes Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Die Therapie mit implantierbaren Cardiovertern-Defibrillatoren (ICDs) gilt heutzutage als etabliertes Therapiekonzept, um Patienten vor malignen Rhythmusstörungen zu bewahren. Ein Fokus des Schwerpunkts Klinische Elektrophysiologie liegt daher auf Implantationen und Nachsorge von ICDs. In randomisierten Studien werden derzeit Zusatzfunktionen wie Remote Monitoring und thorakale Impedanzmessung zum Frühnachweis einer dekompensierten Herzinsuffizienz untersucht. Daneben liegt ein wissenschaftlicher Schwerpunkt auf der klinischen, nichtinvasiven sowie der genetischen Beurteilung des Risikos von Patienten für maligne Rhythmusstörungen überhaupt. Alle in der Literatur beschriebenen Risikomethoden sind verfügbar, es wird derzeit eine große Kooperationsstudie mit 5 anderen europäischen Universitätskliniken begonnen. Dabei wird das Verfahren des T-Wellen-Alternans klinisch und im Tierexperiment detailliert auf seine Pathophysiologie untersucht. Hinsichtlich der Therapie von Vorhofflimmern verfügt die Abteilung mit der Magnetnavigation über eines der modernsten Verfahren und führt hierzu mehrere klinische

Vergleichsstudien bei Patienten mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern durch. Eine klinische Studie zur Ablation bei Vorhofflimmern im Rahmen der Herzinsuffizienz ist in Planung. Darüber hinaus hat sich die Arbeitsgruppe auf die Device-Therapie der Herzinsuffizienz spezialisiert und bietet auch neue Verfahren wie die cardiale Contractilitäts-Modulation (CCM) und Vagusnervstimulation an.

5. Clinical Electrophysiology

Chronic heart failure is associated with atrial and ventricular arrhythmias. While atrial fibrillation is often highly symptomatic, patients with ventricular arrhythmias have an increased risk of sudden cardiac death. Therapy with implanted cardioverter defibrillators (ICDs) is now an established therapeutic concept to save patients from malignant ventricular arrhythmias. The Unit of Clinical Electrophysiology is therefore focussing on implantations and follow-up of ICDs. In randomized studies we currently evaluate additional features such as remote monitoring and thoracic impedance measurements for early detection of decompensated heart failure. In addition, we investigate clinical, noninvasive and genetic diagnostic risk markers for patients exhibiting malignant arrhythmias. All currently described risk methods are available. At the time we initiate a large cooperative study with 5 other European university hospitals. In that regard the method of T wave alternans is investigated clinically and experimentally in more detail concerning its pathophysiology. Considering the therapy of atrial fibrillation we are equipped with magnet navigation, one of the most modern treatment modalities, and conduct several clinical comparative studies in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. A clinical study on ablation in case of atrial fibrillation in heart failure patients is planned. Moreover, the working group has specialized on device therapy of heart failure and is offering new therapies such as cardiac contractility modulation (CCM) and vagal nerve stimulation.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Markus Zabel

Mitarbeiter/innen Group Members

PD Dr. Dirk Vollmann

Dr. Lars Lüthje

Dr. Joachim Seegers

Dr. Christian Sohns

Kooperationen Cooperations

Prof. S. Lehnart: EU-Trig-Treat-Studie EU-Trig-Treat-Study

Prof. L. Maier: Experimentelle und klinische Arbeiten zu Ranolazin Experimental and clinical studies on ranolazine

Prof. Th. Paul: Risikostratifikation von pädiatrisch-kardiologischen Patienten Risk stratification of pediatric-cardiologic patients

Prof. S. Luther und Prof. E. Bodenschatz, MPI DS, Göttingen, Terminierung von Arrhythmien durch gepulste Far-Field Low Energy Stimulation in vitro und in vivo Termination of arrhythmias by pulsed far-field low energy stimulation in vitro and in vivo

Prof. Dr. H. Koch, PTB, Berlin: Wertigkeit von magnetokardiographischen und elektrokardiographischen Parametern für Mortalität und plötzlichen Herztod Value of magnetocardiographic and electrocardiographic parameters for mortality and sudden cardiac death

Michael R. Franz, M.D., Ph.D., Washington, DC, USA: Pathophysiology of ventricular repolarization
Pathophysiology of ventricular repolarization

Marek Malik, M.D., Ph.D., St. George's Med. School, London: T-Wellenmorphologie-Parameter aus dem 12-Kanal-EKG T wave morphology variables from the 12-lead ECG

EU-Trig-Treat FP7 Health Konsortium / Clinical Working Group: R. Willems, H. Heidbüchel, KU Leuven, M. Vos, M. Meine, UMCU Utrecht; D. Connelly, R. Myles, G. Smith, Uglas Glasgow; D. Kremastinos, P. Flevari, BRFAA Athen

Drittmittelförderung Funding

FP7-HEALTH 2009 „EUTrigTreat“ (Nr. 241 526): Clinical Work Package

BMBF-Vorhaben FKZ: 01EZ0906 (Luther, Bodenschatz, Hasenfuß, Zabel)

Industrieförderung für Investigator-Initiated Trials:

Biotronik GmbH Berlin (ADRIA, MONITOR-ICD)

Medtronic Bakken Research Center, Maastricht (CONNECT OPTIVOL)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Eckstein J, Koller MT, Zabel M, Kalusche D, Schaer BA, Osswald S, Sticherling C. Necessity for surgical revision of defibrillator leads implanted long-term: causes and management. *Circulation*. 2008;117:2727-2733

Nielsen JC, Kottkamp H, Zabel M, Aliot E, Kreuzer U, Bauer A, Schuchert A, Neuser H, Schumacher B, Schmidinger H, Stix G, Clémenty J, Danilovic D, Hindricks G. Automatic home monitoring of implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. 2008;10:729-35.

Vollmann D, Lühje L, Zabel M. Far-field oversensing of atrial signals: an unusual cause for very short V-V intervals and inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace*. 2008;10:1009-11

Spencer S, Müller D, Marek A, Zabel M. Severe pacemaker lead perforation detected by an automatic home-monitoring system. *Eur Heart J*. 2007;28:1432

Dorenkamp M, Zabel M, Sticherling C (2007) Role of coronary angiography before radiofrequency ablation in patients presenting with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007;12:137-144

Neuberger HR, Schotte U, Blaauw Y, Vollmann D, Eijssouts S, van Hunnik A, Allessie M. Chronic atrial dilatation, electrical modeling, and atrial fibrillation in the goat. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:644-53

6. Molekulare Elektrophysiologie und Bildgebung

Herzinsuffizienz ist durch eine gestörte kontraktile Funktion und vermehrte Arrhythmie neigung charakterisiert. In der Arbeitsgruppe von Prof. Maier werden neue Mechanismen für die Ursache der kontraktile Dysfunktion am isolierten menschlichen Myokard und im Tiermodell auf multizellulärer, zellulärer und subzellulärer Ebene untersucht. Dabei stehen mögliche Veränderungen der elektromechanischen Kopplung (elektrophysiologische Defekte, Veränderungen der intrazellulären Ionenhomöostase) sowie zugrunde liegende molekulare Veränderungen (Expression und Aktivität) wesentlicher an der elektromechanischen Kopplung beteiligter Funktionsproteine im Zentrum unseres Interesses. Ziel ist es, die Bedeutung derartiger subzellulärer Veränderungen für die gestörte systolische und diastolische kontraktile Funktion sowie die Arrhythmieentstehung im hypertrophierten und insuffizienten menschlichen Myokard zu charakterisieren. Aus der Kenntnis derartiger funktionell bedeutsamer molekularer Defekte können sich in der Zukunft neue therapeutische Ansatzpunkte in der Behandlung der Herzinsuffizienz ergeben.

Ein wesentlicher Aspekt der wissenschaftlichen Arbeiten ist die Analyse der Bedeutung der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Proteinkinase (CaMK) II für die elektrophysiologische Regulation und Signaltransduktion. Hierbei werden adenoviraler Gentransfer sowie transgene Tiere/Knock-out Tiere eingesetzt und die Bedeutung der

CaMKII sowohl elektrophysiologisch als auch bildgebend untersucht. Wesentliche Befunde sprechen für eine Relevanz der CaMKII in der Entstehung von Arrhythmien bei Herzinsuffizienz und in der Bedeutung der Aktivierung des Natriumstroms und der Natriumüberladung der Zelle. Im Rahmen der Azidose hingegen scheint CaMKII-Aktivität zur Kontraktilitätserhaltung trotz erniedrigtem pH beizutragen. Mit dem neuartigen Inhibitor des späten Na^{+} -Einstroms Ranolazin, der im Labor seit Jahren untersucht wird, steht nun auch klinisch ein innovatives Medikament zur Behandlung von bestimmten Herzerkrankungen zur Verfügung.

6. Molecular Electrophysiology and Imaging

Heart failure is characterised by altered contractile function and increased propensity for arrhythmias. We investigate the underlying mechanisms for contractile dysfunction on a multicellular, cellular and subcellular level in isolated human myocardium and in animal models of heart failure. We focus on potential alterations in excitation-contraction coupling, ion homeostasis (Ca^{2+} , Na^{+}), and electrophysiological properties as well as underlying molecular defects. Our aim is to define the role of such subcellular changes for defective systolic and diastolic function as well as for arrhythmogenesis in hypertrophied and failing myocardium. Knowledge of such functionally relevant molecular defects may provide new therapeutic approaches in the future.

So far, we were investigating CaMKII concerning its significance in regulation and signal transduction in electrophysiology, thereby using adenoviral gene transfer as well as transgenic animal models. Fundamental findings indicate that CaM-Kinase plays an important role in the development of arrhythmia in heart failure and for the activation of sodium flow as well as the increase in cell sodium. On the other hand, during acidosis, CaMKII-activity contributes to maintaining contractility despite acid pH. With the novel late Na^{+} current inhibitor ranolazine, which we investigated in the group in the last few years, there is finally a new drug for specific heart diseases clinically available.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Lars S. Maier

Mitarbeiter/innen Group Members

Dr. Stefan Wagner

Dr. Can-Martin Sag

Dr. Samuel T. Sossalla

Dr. Adam Rokita

Dr. Nataliya Dybkova

Stefan Neef

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Don Bers, Department of Pharmacology, UC Davis, USA

Prof. Dr. Joan Heller Brown, Department of Pharmacology, La Jolla, UC San Diego, USA

Prof. Dr. Mark E. Anderson, Div. of Cardiology, University of Iowa, IA, USA

Prof. Dr. Silvia G. Priori, Molecular Cardiology, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italien

Dr. Johannes Backs, Emmy Noether-Nachwuchsgruppenleiter, Universitätsklinikum Heidelberg

Drittmittelförderung Funding

DFG Emmy Noether-Exzellenzprogramm, Ma 1982/1-4 & 1-5 (2005-2007)
 DFG Klinische Forschergruppe 155 TP5, MA 1982/2-1 (2006-2009)
 DGK Hengstberger-Stipendium (2007-2009)
 DFG Heisenberg-Professur, Ma 1982/4-1 (2009-2012)
 Fondation LeDucq Grant CaMKII (2008-2013)
 Fondation LeDucq Grant ROS (2009-2014)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Sossalla S, Wagner S, Rasenack ECL, Ruff H, Weber SL, Schöndube FA, Tirilomis T, Tenderich G, Hasen-fuss G, Belardinelli L, Maier LS. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts - Role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 45:32-43.2008.

Kockskämper J, Seidlmayer L, Walther S, Hellenkamp K, Maier LS, Pieske B. Endothelin-1 enhances nuclear [Ca²⁺] transients in atrial myocytes through Ins(1,4,5)P3-dependent Ca²⁺ release from perinuclear Ca²⁺ stores. *J Cell Science.* 121:186-195.2008.

Burkard N, Rokita AG, Kaufmann SG, Hallhuber M, Wu R, Hu K, Hofmann U, Bonz A, Frantz S, Cartwright EI, Neyses L, Maier LS, Maier SKG, Schuh K, Ritter O. Conditional neuronal nitric oxide synthase overexpression impairs myocardial contractility. *Circ Res.* 100:e32-e44.2007.

Grandi E, Puglisi JL, Wagner S, Maier LS, Severi S, Bers DM. Simulation of Ca/Calmodulin-dependent protein kinase II on rabbit ventricular myocyte ion currents and action potentials. *Biophys J.* 93:3835-3847.2007.

Sag CM, Dybkova N, Neef S, Maier LS. Effects on recovery during acidosis in cardiac myocytes overexpressing CaMKII. *J Mol Cell Cardiol.* 43:696-709.2007.

Zhang T, Kohlhaas M, Backs J, Phillips W, Mishra S, Dybkova N, Chang S, Bers DM, Maier LS, Olson EN, Heller Brown J. Cytoplasmic and nuclear isoforms of CaMKII differentially affect calcium handling but similarly regulate HDAC/MEF2 transcriptional response. *J Biol Chem.* 282:35078-35087.2007.

Kohlhaas M, Zhang T, Seidler T, Zibrova D, Dybkova N, Steen A, Wagner S, Chen L, Heller Brown J, Bers DM, Maier LS. Increased sarcoplasmic reticulum calcium leak but unaltered contractility by acute CaMKII overexpression in isolated rabbit cardiac myocytes. *Circ Res.* 98:235-244.2006.

Song Y, Shryock JC, Wagner S, Belardinelli L*, Maier LS*. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmic activity and contractile dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther.* 318:214-222.2006. *geteilte Letztautorschafft.

Maier LS, Ziolo MT, Bossuyt J, Persechini A, Mestril R, Bers DM. Dynamic changes in free Ca-calmodulin levels in adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 41:451-458.2006.

Wagner S, Dybkova N, Rasenack ECL, Jacobschagen C, Fabritz L, Kirchhof P, Maier SKG, Zhang T, Hasen-fuss G, Heller Brown J, Bers DM, Maier LS. Ca/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na channels. *J Clin Invest.* 116:3127-3138.2006.

Anhang Appendix

Habilitationen

Vollmann D, Überstimulation der Vorhöfe zur Behandlung atrialer Tachyarrhythmien. Habilitation Universität Göttingen 2008.

Kögler H, Regulation der kardialen Kontraktilität durch Modulation der myofilamentären Ansprechbarkeit für Kalzium. Habilitation Universität Göttingen 2007.

Schillinger W, Rolle des sarkolemmlen Na⁺/Ca²⁺-Austauschers bei der Myokardhypertrophie und -insuffizienz. Habilitation Universität Göttingen 2007.

Kockskämper J, Subzelluläre Regulation der Ca²⁺-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in Vorhofmyozyten. Habilitation Universität Göttingen 2006.

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

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

Datz N, Dr. med., Die Wirkungen von Pyruvat und Levosimendan auf die Kontraktionskraft isolierter Herzmuskeltarbecken. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Drescher T, Dr. med., Automatische Messungen der intrathorakalen Impedanz durch einen Dreikammer Implantierbaren Cardioverter Defibrillator bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Duve H, Dr. med., Effekte einer Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockade im Maus-Modell des Elastase-induzierten Lungenemphysems. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Gath J, Dr. med., Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der

Myokardischämie bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Goeschen C, Dr. med., Die Bedeutung von Leptin und Hyperleptinämie für die vaskuläre Neointimabildung - Tierexperimentelle Untersuchungen am Mausmodell nach experimenteller Verletzung der A. carotis communis. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hellige N, Dr. med., Überexpression des Natrium/Kalzium-Austauschers in Kardiomyozyten adulter Kaninchen - Einfluss auf kontraktile Funktion und Kalziumhaushalt. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Ibishi S, Dr. med., Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)FLT-1 Nachweis in Perikardflüssigkeit. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Kramps P, Dr. med., Etablierung von transgenen Expressionsmodellen für FK506-bindende Proteine (FKBP12.0/-12.6) zur Untersuchung der Bedeutung von FKBP12.0/-12.6 im Myokard. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Michels H, Dr. med., Mausmodell zur Erzeugung eines Lungenemphysems durch intratracheale Applikation von Elastase. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Mühlberger D, Dr. med., Lastabhängige Änderung des myokardialen Proteoms der Maus am Tiermodell der Aortenkonstriktion. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Rokita A, Dr. med., Der Einfluss der konditionalen Überexpression der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS) im Herzen auf die Kontraktilität und den Kalzium-Stoffwechsel von ventrikulären Herzmuskelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Sag C, Dr. med., Die Bedeutung der Ca²⁺-Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII) für die Erholung von Kontraktionskraft und Ca²⁺-Transienten während der Azidose am Herzen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Seßler C, Dr. med., Evaluation des Raucherentwöhnungsprogrammes an der Universitätsklinik Göttingen - Kritischer Vergleich und Prädiktorenanalyse. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Sossalla S, Dr. med., Der Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren auf die Kontraktilität des Myokards. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Toischer K, Dr. med., Der Einfluss mechanischer Last und des B-Typ-natriuretischen Peptids auf die Expression kalziumregulierender Herzmuskelproteine während der Herzinsuffizienzentstehung. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Vlasov A, Dr. med., In-vitro-Differenzierung von adulten spermatogonialen Stammzellen der Maus zu Nervenzellen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Wand S, Dr. med., Etablierung eines adenoviralen Expressionssystems für shRNAs zur Induktion von RNA-Interferenz in adulten Kardiomyozyten. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Barckhausen P, Dr. med., Inotrope Wirkungen und Wirkmechanismen von Adrenomedullin am isolierten menschlichen Myokard. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Buraw A, Dr. med., Adenovirale Überexpression von Sorcin in isolierten Kardiomyozyten. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Fabian J, Dr. med., Der plötzliche Herztod: Nachverfolgung von 160 Patienten bei überlebtem Kammerflimmern. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Hartmann O, Dr. med., Charakterisierung des myokardialen Phänotyps im Monocrotaline-Modell der Rechtsherzhypertrophie der Ratte am isolierten Muskelstreifenpräparat. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Junge J, Dr. med., Entwicklung und Erprobung eines in-vitro-Modellsystems zur Untersuchung von lastabhängigen Regulationsvorgängen der myokardialen Genexpression. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Kaiser K, Dr. med., Auswirkung einer Behandlung mit dem Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmstoff Rosuvastatin auf die Neointimabildung nach einer Gefäßwandverletzung bei der hypercholesterinämischen Apolipoprotein-E-Knockout-Maus. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Khafaga M, Dr. med., Funktionelle Charakterisierung des dehnungsinduzierten Kraftzuwachses am isolierten humanen Vorhofmyokard. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Müller K, Dr. med., Untersuchungen zur Bedeutung von Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) für die arterielle Thrombose und Neointimabildung nach Gefäßverletzung an einem Mausmodell. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Rasenack E, Dr. med., Regulation des kardialen sarkolemmlen Natriumkanals durch die Kalzium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase IIc (CaMKIIc) - Ein neuer Mechanismus für die Entstehung von kardialen Arrhythmien. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Teucher N, Dr. med., Dosis-Wirkungsbeziehung der kontraktile Funktion und der Kalziumhomöostase nach adenoviral vermitteltem Gentransfer der Kalzium-ATPase des Sarkoplasmatischen Retikulums in ventrikulären Herzmuskelzellen des adulten Kaninchens. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Weichert S, Dr. med., Überexpression von Phospholamban und SERCA am transgenen Rattenmyokard. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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

Hitzemann S, Dr. med., Calcineurin- induzierte Änderung des Proteoms adulter Kardiomyozyten. Dissertation Universität Göttingen 2006.

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

Lauterbach A, Dr. med., Dehnungsabhängige Aktivierung der p44/42-MAPK, p90Rsk und der p38-MAPK im menschlichen Myokard. Dissertation Universität Göttingen 2006.

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

Riedel C, Dr. med., Die Bedeutung der fibrinolytischen Faktoren tissue-type-Plasminogenaktivator, Urokinase-Plasminogenaktivator und Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 für die arterielle Thrombose, Fibrinolyse und Neointimabildung nach experimenteller Gefäßverletzung in vivo. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Scholz C, Dr. med., β -adrenerge Regulation durch mechanische Kreislaufunterstützung (LVAD) bei terminal herzinsuffizienten Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2006.

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

Wagner K, Dr. med. dent., Induktion von physiologischer Hypertrophie durch Ausdauertraining - Regulation der Expression der SR-Calcium-ATPase SERCA durch Aktivierung der Akt-GSK-3 β -Signalkaskade im Herzen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Bahr F, Dr. med., Ursachen der erhöhten sympathischen Aktivität bei COPD, Dissertation Universität Göttingen 2008

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Dybkova N, Dr. rer. nat., CaMKII-dependent regulation of ion channels and its role in cardiac arrhythmias. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Kohlhaas M, Dr. rer. nat., Die Bedeutung der subzellulären CaMKII C-Überexpression auf den intrazellulären Ca²⁺-Stoffwechsel in Herzmuskelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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

Prof. Dr. G. Hasenfuß

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

Sprecher der Klinischen Forschergruppe 155 (seit 2006). Sprecher des Standorts Göttingen, Nationales Genomforschungsnetz Herz-Kreislauf (seit 4/2001).

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

Prof. Dr. L.S. Maier

Mitglied im Council for Basic Sciences der American Heart Association (AHA), Mitglied der AG13 Myokardiale Funktion und Energetik, sowie AG18 Zelluläre Elektrophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Mitglied der Heart Failure Association und der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology (ESC), Mitglied der Deutschen Physiologische Gesellschaft (DPG), American Physiological Society (APS), Biophysical Society, Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), International Society for Heart Research (ISHR)

Prof. Dr. K. Schäfer

Mitglied im "Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology" der American Heart Association

Prof. Dr. S. Andreas

Chair Working Group „Sleep and breathing“ der European Respiratory Society. Sekretär Arbeitsgruppe „Kreislauf und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung. Mitglied Sektion „Kardiovaskuläre Interaktion“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Sekretär Arbeitsgruppe „Tabakprävention“ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Prof. Dr. M. Zabel

Mitglied der AG1 Herzschriltmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und der European Heart Rhythm Association (EHRA), Mitglied der Heart Rhythm Society, Mitglied im Scientific Advisory Board „qtdrugs.org“

PD Dr. D. Vollmann

Mitglied der AG1 Herzschriltmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und der European Heart Rhythm Association (EHRA)

Dr. K. Guan-Schmidt

Mitglied der AG31 AG Stammzellen der DGK der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Mitglied der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology (ESC).

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Hasenfuß

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

Prof. Maier

Guest Editor für die „Review Focus Series“: „Calmodulin and Ca/calmodulin kinases in the heart - Physiology and pathophysiology“ in der Zeitschrift Cardiovascular Research (erschieden März 2007), Editorial Board: Cardiology Research and Practice

Dr. Guan-Schmidt

Editorial Board: European Journal of Heart Failure

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. Loren Field, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Prof. Dr. J. D. Molkenin, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Ohio, USA

Prof. Dr. Godfrey Smith, University of Glasgow, UK

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

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

Prof. Dr. Don Bers, Department of Pharmacology, UC Davis, USA

Prof. Dr. Joan Heller Brown, Department of Pharmacology, La Jolla, UC San Diego, USA

Prof. Dr. Mark E. Anderson, Div. of Cardiology, University of Iowa, IA, USA

Prof. Dr. Silvia G. Priori, Molecular Cardiology, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italien

Prof. Dr. Adelino Leite Moreira, Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, University of Porto and Dept. of Cardio-Thoracic Surgery, Hospital São João, Porto, Portugal

Prof. Dr. Julius Gyula Papp, Dept of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary

Prof. Dr. Karim Nayernia, Institute of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne, UK

Prof. Dr. Sheng Ding, Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA

Prof. Dr. Marek Malik, St. George's Hospital Medical School, London, UK

Prof. Dr. Michael R. Franz, Div. of Cardiology, VA Medical Center, Washington (DC), USA

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Generierung von insulinproduzierenden Zellen aus adulten spermatogonalen Stammzellen“ (Guan-Schmidt)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Die Bedeutung der Ca-Calmodulin Proteinkinase II (CaMKII) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Zytotoxizität in Herzmuskelzellen“ (Wagner)

Rückkehrförderung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Bedeutung von BEX1 für die Pathogenese der Herzinsuffizienz“ (Bisping)

Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Stem cells and their applications in regenerative medicine“ (Guan-Schmidt)

Startförderung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „DYRK in der kardiomyozytären Signaltransduktion“ (Seidler)

Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2007-2008, „Die Bedeutung der Thrombozytenaktivierung für die Bildung arterieller und venöser Thromben“ (Dellas)

Stipendiaten/Stipendiatinnen Scholarship Holders

Dr. Alexander Becker; Norman R. Alpert Visiting Scientist Award 2008

Gastwissenschaftler/innen Guest Scientists

Prof. Dr. Loren Field, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Gilead, Palo Alto, CA, USA

Berlin Chemie

Orion Pharma, Espoo, Finnland

Klinische Studien mit Yamanouchi, Heidelberg

Bayer Vital AG, Leverkusen

Schering AG, Berlin

Aventis Pharma, Frankfurt a.M.

Sanofi Aventis, Berlin