

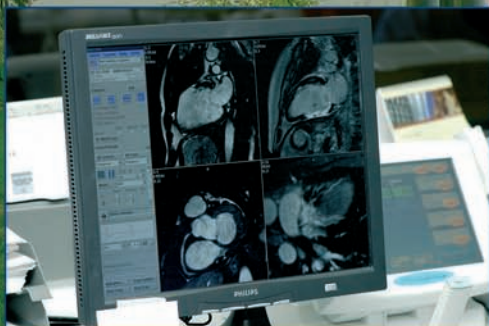
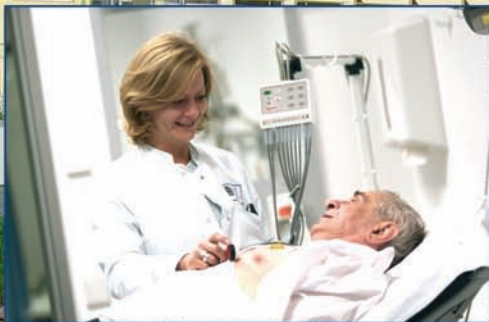


UniversitätsKlinikum Heidelberg

Kardiologie, Angiologie und Pulmologie

Ärztlicher Direktor Professor Dr. Hugo A. Katus

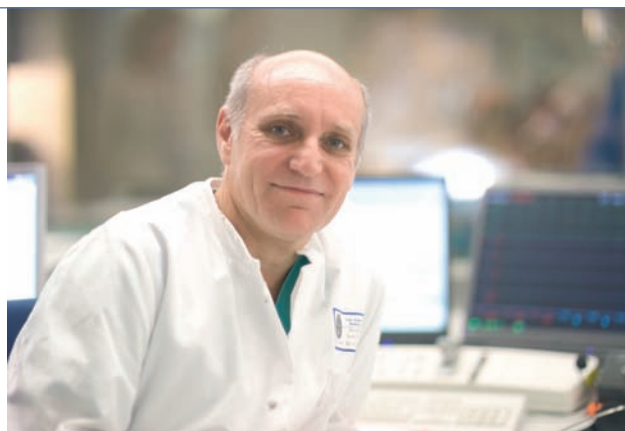
Jahresbericht 2003/2004



Kardiologie, Angiologie und Pulmologie

Ärztlicher Direktor Professor Dr. Hugo A. Katus

Jahresbericht 2003/2004



Ärztlicher Direktor **Prof. Dr. Hugo A. Katus**

Sehr geehrte Damen und Herren

Mit diesem Bericht wollen wir erstmals die Entwicklung der klinischen und akademischen Leistungen unserer Klinik vorstellen.

Die Jahre 2003 und 2004 waren von dem Umzug in unser neues Klinikgebäude und der dadurch notwendigen Strukturdiskussion geprägt. In diesen vorbereitenden Planungen konnten innovative Konzepte umgesetzt werden, die sowohl den Patienten wie der Institution nützlich sind.

Für die Verbesserung der klinischen Abläufe und der Patientenversorgung wurden die Pfade analysiert, die ein Patient mit einer bestimmten Diagnose nehmen muß. Als erste Konsequenz in diesen Überlegungen wurde für eine optimale und effiziente Versorgung der Notfallpatienten eine Chest-Pain-Unit in der neuen Klinik aufgebaut. Hier wird erstmals eine für das Notfallmanagement spezialisierte Einheit quasi an den Eingang der Klinik verlegt. In der Chest-Pain-Unit wird rund um die Uhr ein erfahrener Arzt vorgehalten, der über alle Verfahren der Notfalldiagnostik wie EKG, Echokardiographie, 24-Stunden-Überwachung und Labor verfügt und ohne Verzug adäquate Therapien einleiten kann. Erst nach optimaler Diagnose und Therapieplanung wird der Notfall-Patient in die weitere stationäre Behandlung oder in eine interventionelle Einheit der Klinik verlegt. Die Chest-Pain-Unit hat sich inzwischen mehr als bewährt und wird von Ärzten und Patienten mit steigender Frequenz genutzt.

Für die Patienten, die im Rahmen elektiver Diagnose- und Therapieverfahren in die Klinik aufgenommen werden, wurde der Patientenpfad „elektiver Patient“ entwickelt. Für diese Patienten wurde ein Patientenmanagement über die Tagesklinik aufgebaut und Organisationsformen im Katheterlabor entwickelt, die einen möglichst reibungslosen und planbaren Ablauf der Patientenversorgung sicherstellen. Auch in diesem Bereich konnte eine erhebliche Steigerung der Fallzahlen erreicht werden.

Um den Anforderungen einer modernen kardiovaskulären Versorgung gerecht werden zu können, wurde ein zusätzliches Katheterlabor für die Rhythmusdiagnostik und Therapie eingerichtet. Die Planung der Dienstzeiten der Mitarbeiter im Katheterlabor wurde so modifiziert, dass eine 24-Stunden-Versorgung von Notfallpatienten im Katheterlabor sichergestellt ist. Durch diese strukturellen Veränderungen war es möglich, wesentlich mehr Patienten in dem gegebenen Zeitrahmen zu versorgen.

Die Etablierung einer Magnetresonanztomographie in den Räumen des Herzkatheters muß besonders hervorgehoben werden. So ist es jetzt möglich, eine höchst präzise Funktionsdiagnostik für die kritisch kranken Patienten anzubieten.

Auch die Intensivbereiche wurden grundlegend neu strukturiert. Die Kardiologische Wachstation wurde für die optimale Betreuung der Patienten mit akuten kardialen Erkrankungen ausgelegt. Diese Station steht oberärztlich unter kardiologischer Leitung und ist auf die rasche kardiovaskuläre Diagnostik und Therapie von Patienten mit Herzinfarkt und bedrohlichen Herzrhythmusstörungen optimiert. Dagegen ist die Kardiologische Intensivstation als hoch spezialisierte Einheit für Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen ausgelegt. Diese Einheit wurde einer pneumologischen Leitung unterstellt, so dass höchste Fachkompetenz in Beatmungstherapie vorgehalten werden kann. Parallel hierzu wurde die invasive Pneumologie in den Bereich der Intensivstation verlegt.

In den wissenschaftlichen Schwerpunktbildungen wurden Cluster für Herzmuskelerkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen und klinische Studien gebildet. Um eine kompetitive Wissenschaftsstruktur zu sichern, wurde ein Abteilungsmanagement für Forschungsfragen gegründet.

Erhebliche Anstrengungen wurden auch für die Optimierung der studentischen Lehre unternommen. Hier stehen die Beteiligung am HEICUMED aber auch die abteilungsinternen Fortbildungen im Vordergrund.

Alle oben angeführten Punkte zeigen, dass erhebliche Anstrengungen unternommen wurden, um unsere Klinik für die erheblichen Herausforderungen der Zukunft zu rüsten.

Diese strukturbildenden Maßnahmen alleine reichen jedoch nicht für eine qualifizierte akademische Arbeit in der klinischen Medizin aus. Mindestens genauso wichtig für den Erfolg der Abteilung war die unbedingte Bereitschaft der Mitarbeiter, sich für das Wohl der Patienten einzusetzen und die Identifizierung aller Mitarbeiter mit den Ideen unserer Klinik.

Diese persönliche Motivation der Mitarbeiter war letztendlich entscheidend für die positive Entwicklung der Klinik in den letzten beiden Jahren.

Mein aufrichtiger Dank geht also an alle Mitarbeiter unserer Klinik und des Klinikums, die letztendlich unsere Klinik zu der positiven Entwicklung geführt haben, die wir nach zwei Jahren Bilanz vorstellen können.

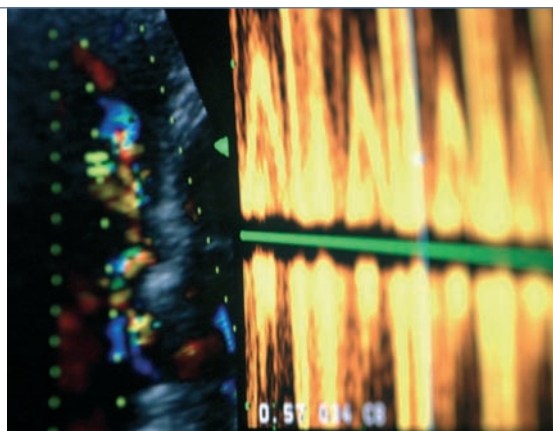
Heidelberg, den 9. August 2005



Mit herzlichen Grüßen
Ihr Hugo A. Katus

Inhaltsverzeichnis

Mitarbeiterliste	7
Übersicht / Klinikstruktur	8
Herzkatheterlabor	10
Kardio-MRT	11
Chest Pain Unit (kardiolog. Notfallambulanz)	14
Bettenstationen	15
Intensivstation	17
DRG-Kennzahlen	19
Ambulanzen / Schwerpunktsprechstunden	24
Lehre / Studentenveranstaltungen	41
Fortbildungen	43
Förderverein Kardiologie	44
Forschung (Einzeldarstellung der Arbeitsgruppen)	45
Preise / Förderungen	76
Berufungen / Publikationen	79
Anschriften / Kontakt / Lageplan	88



Mitarbeiter der Abteilung

(Stand Ende 2004)

Ärztlicher Direktor:

Professor Dr.med. Hugo A. Katus

Stellvertretender ärztlicher Direktor / Vice head of department

Kücherer, Helmut, Prof. Dr. med.

Geschäftsführende Oberärzte

Niroomand, Feraydoon, Prof. Dr. med.

Remppis, Andrew, PD Dr. med.

Tiefenbacher, Christiane, PD Dr. med.

Oberärzte / Senior staff

Becker, Rüdiger, PD Dr. med.

Dengler, Thomas, PD Dr. med.

Frey, Norbert, Dr. med.

Giannitsis, Evangelos, PD Dr. med.

Kranzhöfer, Roger, PD Dr. med.

Meyer, F. Joachim, Dr. med.

Rottbauer, Wolfgang, Dr. med.

Assistenzärzte der Klinik

Andrassy, Martin, Dr. med.

Backs, Johannes, Dr. med. (z. Zt. in USA)

Bär, Harald, Dr. med. (z. Zt. DKFZ, Heidelberg)

Bauer, Alexander, Dr. med.

Bauer, Ralf

Bea, Florian, Dr. med.

Bekeredjian, Raffi, Dr. med.

Benz, Andreas, Dr. med.

Blessing, Erwin, Dr. med.

Buss, Sebastian

Celik, Sultan, Dr. med.

Dahme, Tilman

Dösch, Andreas, Dr. med.

Ehlermann, Philipp, Dr. med.

Filusch, Arthur

Frank, Derk, Dr. med.

Frankenstein, Lutz, Dr. med.

Georgiev, Kolio

Gerber, Stefan, Dr. med.

Gleissner, Christian, Dr. med.

Grünig, Ekkehard, Dr. med.

Hauck, Melanie

Hansen, Alexander, Dr. med.

Hardt, Stefan, Dr. med.

Hilbel, Thomas, Dr. med.

Hippe, Hans-Jörg, Dr. med.

Ivandic, Boris, Dr. med.

Johanssen, Celine, Dr. med.

Karle, Christoph, Dr. med.

Kathöfer, Sven, Dr. med.

Kaya, Ziya, Dr. med.

Kelemen, Kamilla, Dr. med. (z. Zt. in USA)

Kell, Robert

Klingenberg, Roland, Dr. med.

Konstandin, Mathias

Korff, Susanne, Dr. med.

Korosoglou, Grigorios, Dr. med.

Kreuzpointner, Robert

Kristen, Arnt

Krumsdorf, Ulrike, Dr. med.

Kurz, Kerstin, Dr. med.

Lehrke, Stefanie, Dr. med. (z. Zt. in USA)

Leuschner, Florian

Loßnitzer, Dirk, Dr. med.

Lüdde, Mark, Dr. med.

Lutz, Matthias

Mereles, Derliz, Dr. med.

Merten, Constanze

Most, Patrick, Dr. med.

Müller, Oliver, Dr. med.

Nelles, Manfred

Pirot, Marcus, Dr. med.

Pleger, Sven T. (z. Zt. in USA)

Preusch, Michael

Radeleff, Jannis DRG-Koordinator

Rosenberg, Mark, Dr. med.

Schweizer, Patrick

Senges, Julia, Dr. med.

Staritz, Peter, Dr. med.

Steen, Henning, Dr. med.

Szalai, Palma, Dr. med.

Thomas, Dierk, Dr. med. (z. Zt. in USA)

Volz, Christian

Voss, Frederik, Dr. med.

Weber, Christian

Weretka, Slavomir, Dr. med.

Zankl, Alexandra

Zehelein, Jörg, Dr. med.

Zitron, Edgar

Zugck, Christian, Dr. med.

Naturwissenschaftler / Ph.D.

Weichenhan, Dieter, PD Dr. rer. nat.

Otto-Meyerhof-Zentrum

Übersicht über Krankheitsbilder und Therapieoptionen, Pflegekonzepte

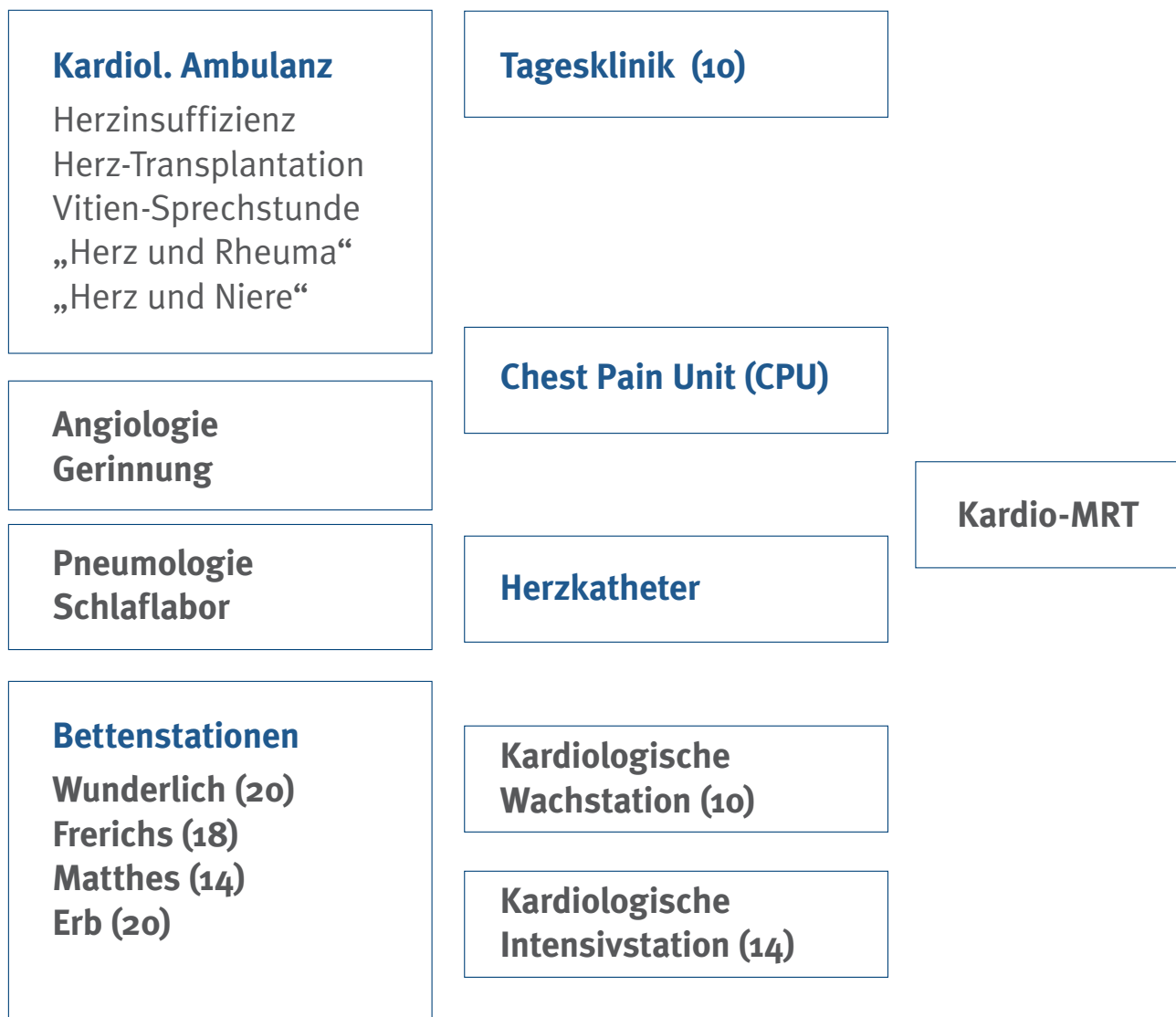
Zu den Schwerpunkten der Abteilung Innere Medizin III zählen die Diagnostik und Behandlung von Erkrankungen aus den Fachgebieten Kardiologie (Herz- und Kreislauferkrankungen), Angiologie (Erkrankungen der Blutgefäße), Pneumologie (Lungenerkrankungen), internistische Intensivmedizin und Hämostaseologie (Blutgerinnung). In unserer Abteilung besteht herausragende Expertise vor allem auf dem Gebiet der Kardiomyopathien und Herzinsuffizienz (mit Herztransplantation), bildgebenden Verfahren in der Gefäßmedizin (incl. Magnetresonanztomographie), Herzrhythmusstörungen und genetischen Ursachen von Herzerkrankungen. Die Klinik ist einer der größten kardiovaskulären und molekularbiologischen Forschungsstandorte Deutschlands.

In unserer Klinik werden im Jahr ca. **7500 Patienten stationär** und über **11.000 Patienten ambulant** behandelt. Das Spektrum der Erkrankungen reicht von der koronaren Herzerkrankung und akuten Herzinfarkten über verschiedene Formen der Herzinsuffizienz (Herzschwäche), Herzklappenerkrankungen, unterschiedlichste Formen bedrohlicher Herzrhythmusstörungen bis hin zu peripheren Durchblutungsstörungen („Schaufensterkrankheit“) und schweren Lungenerkrankungen mit einem besonderen Schwerpunkt im Bereich der pulmonalen Hypertonie. Die durchschnittliche Liegezeit unserer Patienten im Krankenhaus ist mit weniger als 6 Tagen sehr niedrig.



Eine Übersicht der verschiedenen Bereiche Stationen, Ambulanzen und Funktionsdiagnostik gibt die folgende Abbildung:

Medizinische Universitätsklinik III
Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Organisationsstruktur



Herzkatheterabteilung (invasive Kardiologie)

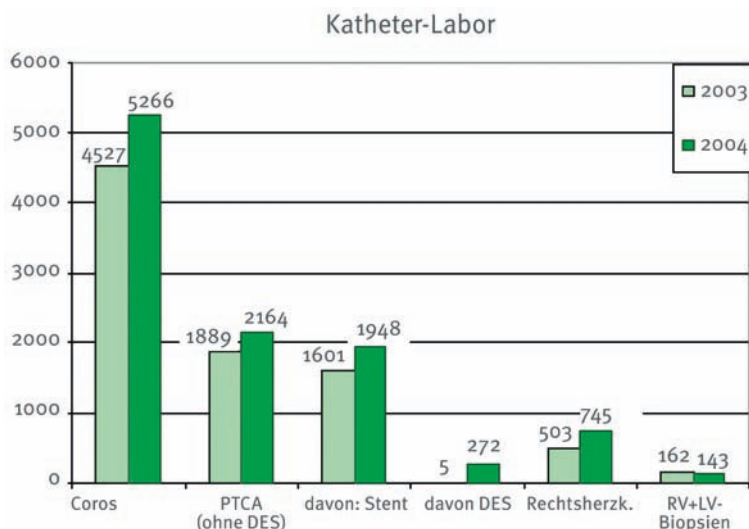
Mit dem Umzug in das neue Klinikum wurde die Infrastruktur des Herzkatheters weiter verbessert. Die Untersuchungsräume liegen jetzt in unmittelbarer Nachbarschaft zur Notaufnahme, was für die rasche interventionelle Versorgung der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom beste Voraussetzungen schafft. Insgesamt wurden in 2004 über 1000 Notfälle untersucht und behandelt. Es stehen jetzt vier Linksherzkathetermessplätze zur Verfügung. Dadurch kann das gesteigerte Aufkommen an diagnostischen und interventionellen Eingriffen sowie das erweiterte Spektrum der Eingriffe bewältigt werden, und es stehen bessere Ausweichmöglichkeiten für die Notfallversorgung zur Verfügung. Insgesamt hat die Zahl der Untersuchungen mit 6500 weiter deutlich zugenommen, ebenso der Anteil an PTCA, der bei 2100 Interventionen im Jahr 2004 liegt. In den Katheterbereich wurde auch das MRT integriert. Dadurch wurde die Möglichkeit geschaffen, Patienten ohne Umlagerung vom Untersuchungstisch des Katheterlabors in das benachbarte MRT zu transferieren. Somit ist es erstmals möglich, die anatomisch/funktionellen Untersuchungen des MRT mit den hämodynamisch/angiographischen Messungen des Katheters in einem Untersuchungsgang zu kombinieren.

Deutliche Fortschritte sind bei der Behandlung komplexer Läsionen und Wiederverengungen nach Intervention durch die Verwendung von Medikamenten-freisetzenden Stents sowie die begleitende Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (GP IIb/IIIa-Antagonisten) erzielt worden, die trotz der hohen Materialkosten zunehmend verwendet werden.



Neben den Koronarinterventionen führten wir in deutlich erhöhtem Umfang gefäßerweiternde Eingriffe an Beinarterien, Nierenarterien und den Halsgefäßen durch. Weitere bei uns durchgeführte interventionelle Verfahren sind der Verschluss von Vorhofseptumdefekten, die Verschließung des linken Vorhofohres und die Sprengung verengter Herzklappen mittels Ballon-valvuloplastie.

Mit der Schaffung einer Tagesklinik bieten wir die Möglichkeit an, Untersuchungen bereits am Aufnahmetag durchzuführen, und Patienten die keine Intervention erhalten, noch am selben Tag nach Hause oder in die überweisende Klinik zu entlassen. Es werden derzeit zehn Untersuchungen pro Tag über die Tagesklinik abgewickelt. Im Zuge dieser Veränderungen wurde die Planung so gestaltet, dass alle Patienten jetzt zu einer festgesetzten Uhrzeit ihre Untersuchung erhalten können, und die früher oft üblichen langen Wartezeiten entfallen sind.



Kardio MRT (Herz-Magnetresonanztomographie)

Gruppenleiter: PD Dr. med. Evangelos Giannitsis

Mitglieder: Andreas Haars,
Dr. med. Dipl. inf. Thomas Hilbel,
Dr. med. Dr. med. Susanne Korff,
Dr. med. Stephanie Lehrke,
Constanze Merten,
Dr. med. Henning Steen,
Dr. med. Jörg Zehelein

Doktoranden: Simon Futterer, Peter Isfort,
Sonja Refle, Christian Schild,
Adrian Willersinn ,

Seit dem Sommer 2004 hat unsere Abteilung ein eigenes 1,5 Tesla Kardio- MRT Gerät, welches in gemeinsamen Räumlichkeiten mit dem Herzkatheter untergebracht ist. Dieses deutschland- und europaweit einmalige Konzept ist die konsequente Umsetzung unserer Überzeugung, dass die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio- MRT) eine zentrale Rolle in der nicht- invasiven Diagnostik einer zeitgemäßen Kardiologie spielt.

Der Hersteller PHILIPS ging dabei auf unsere speziellen Wünsche und Anforderungen ein. So ist das Gerät weltweit einzigartig zum individuellen Schutz des kritisch kranken Patienten mit einer Überwachungseinheit (PHYSIOTRAK) der Vitalparameter, z. B. arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Vektor- EKG, ausgestattet. Neu konzipiert wurde ebenfalls das MRT Tisch- und Lagerungssystem, das vollkommen kompatibel mit den Herzkatheter-Tischsystemen ist und somit einen problemlosen Transfer eines Patienten zwischen den Modalitäten Herzkatheter und Kardio- MRT ohne eine Patientenumlagerung ermöglicht. Hierdurch können kardiovaskuläre Akutpatienten von der „Chest Pain Unit“ schnell, sicher und effizient sowohl im MRT als auch im Herzkatheter untersucht werden ...

Auch für Intensivpatienten, die eine mechanische Beatmung erfordern, kann aufgrund unseres MRT kompatiblen Beatmungssystems eine Diagnostik angeboten werden. Ferner bietet unser MRT aufgrund von MRT kompatiblen Flachbildschirmen in Kombination mit der sehr kurzen Magnetröhre die Möglichkeit einer invasiven MRT Katheterdiagnostik und -therapie vollkommen ohne Röntgenstrahlung, welches aber zur Zeit nur zu Forschungszwecken eingesetzt werden wird.

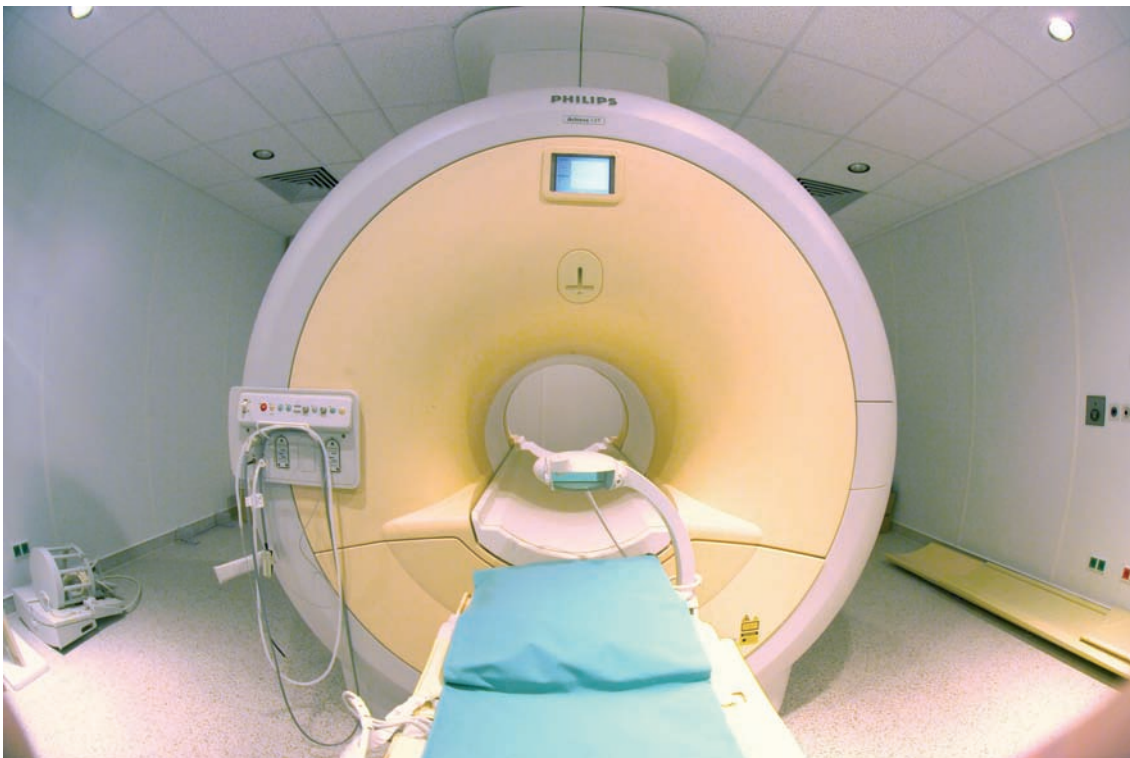


Abb 1: PHILIPS Intera Achieva 1.5Tesla Kardio- MRT

Klinische Diagnostik

Die Kardio- MRT gilt bereits heute als das Referenzverfahren für die Herzanatomie- und -funktionsdiagnostik aufgrund der sehr hohen reproduzierbaren und objektiveren Messergebnisse, sodass eine vom Untersucher unabhängige verlässliche Verlaufsuntersuchung für den Patienten und seine individuellen Erkrankung ermöglicht wird.

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet unseres Kardio-MRT ist die Ischämie –und Infarkt Diagnostik. Hierbei können durch MRT- Gewebedurchblutungsanalysen Minderdurchblutungen und resultierende Pumpfunktionsstörungen des Herzens nicht- invasiv, d.h. ohne das Durchführen eines Herzkatheters, frühzeitig diagnostiziert werden. Bei Patienten mit einem Herzinfarkt kann nach Eröffnung des verschlossenen Herzgefäßes im Herzkatheter mittels MRT bis auf wenige Gramm genau die Lage und der Schweregrad des Infarktes lokalisiert werden.

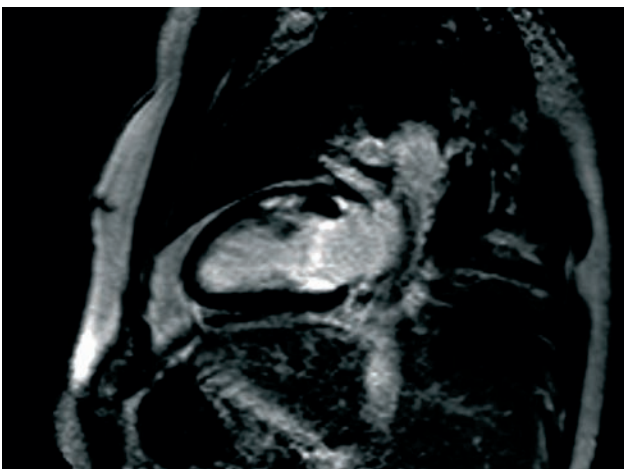


Abb. 2: 2-Kammerblick mit Darstellung eines Vorderwandherzinfarktes. Nach Kontrastmittelgabe reichert sich die Substanz ausschließlich im geschädigten Gewebe an und es kommt zu einer Weißfärbung dieser Herzregion.

Die Darstellung der das Herz mit Blut versorgenden Koronargefäße wird in unserer Abteilung routinemäßig mit hoher Qualität im Kardio MRT durchgeführt. Besonders bei Patienten mit niedrigem kardialen Risikoprofil kann in weniger als 30 Minuten eine Bilddiagnostik durchgeführt werden, um Gefäßverengungen auszuschließen.

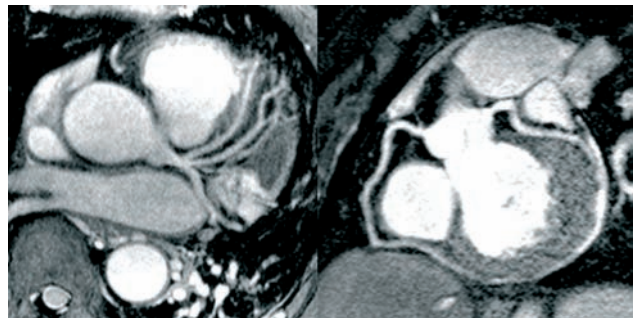


Abb. 3: Darstellung von Herzkranzgefäßen mittels MRT. Links zeigen sich die beiden Herzkranzgefäße mit Ihren Seitenästen, die hauptsächlich für die Blutversorgung der Herzvorderwand zuständig sind. Rechts daneben ist das rechte Herzkranzgefäß dargestellt, das große Teile der Hinterwand versorgt (courtesy Matthias Stuber).

Da unser Zentrum auch einen angiologischen Schwerpunkt besitzt, bieten wir ebenfalls das gesamte Spektrum sogenannter peripher arterieller Gefäßdarstellungen an. Von den Halsschlagadern-, Thorax-, Lungen-, Bauch-, Becken- und Beinarterien bis hin zur Ganzkörperangiographie mit atherosklerotischer Plaqueanalyse können hiermit Kontrastmittel verstärkt und in hoher Auflösung alle relevanten arterielle Gefäße dargestellt und diagnostiziert werden.

Auch bei der Bestimmung des Blutflusses von erkrankten Herzklappen und deren Funktion ist die Kardio- MRT neben der Echokardiographie inzwischen die Referenzmethode. Bis auf wenige Milliliter genau können Blutfluss und Blutrückfluss über defekten Herzklappen bestimmt werden.

Übersicht der seit Juni 2004 durchgeführten MRT-Untersuchungen:

Bestands- und Auslastungserhebung des Funktionsbereichs kardiologisches MRT für 2004

Zeitraum 01.07.2004 - 31.12.2004

Stationär	Ambulant	kardiol. Amb.	zuweis. KRHS	Test
290	175	44	26	33

Gesamtzahl der Untersuchungen einschließlich diverser Testläufe = 498

Gesamtzahl der untersuchten Patienten = 465

reine Untersuchungstage für den o.g. Zeitraum = 114

Monat	Patienten
Juli	40
August	45
September	85
Oktober	88
November	118
Dezember	122

Chest Pain Unit: 15 Liegeplätze

Leitung: PD Dr. med. Evangelos Giannitsis

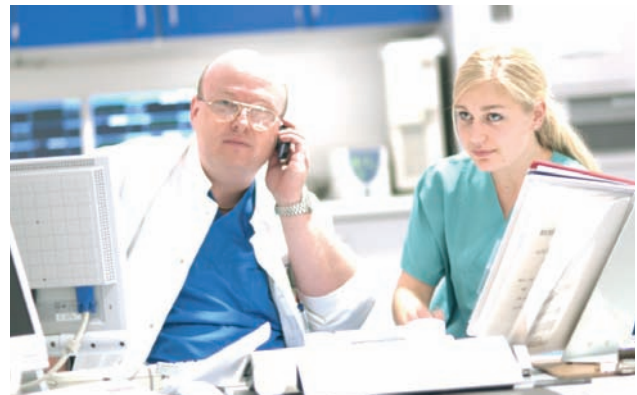
Ärzte-Team: 5 Ärzte der Abteilung Innere Medizin III arbeiten im Schichtdienst an allen Tagen von 0-24 Uhr

Historie: Die CHEST PAIN UNIT ist eine bislang einmalige Institution in Deutschland und hat seit dem 11. Juni 2004 ihren Betrieb in der Neuen Medizinischen Klinik aufgenommen. Die Besonderheit ist die gezielte Abklärung fachbezogener Krankheitsbilder mit entsprechender Fachkompetenz und uneingeschränktem, schnellem Zugang zu allen diagnostischen Möglichkeiten.

Leistungszahlen: Die CHEST PAIN UNIT versorgt ca. 7000 Patienten pro Jahr.

Aufgabenbereich: Abklärung kardio-pulmonaler und vaskulärer Notfälle, insbesondere von Patient mit akuten Brustschmerzen, aber auch Patienten mit anderen Beschwerden wie Blutdruckentgleisungen, Kreislaufschwäche, Luftnot, akute Herzrhythmusstörungen und Synkope.

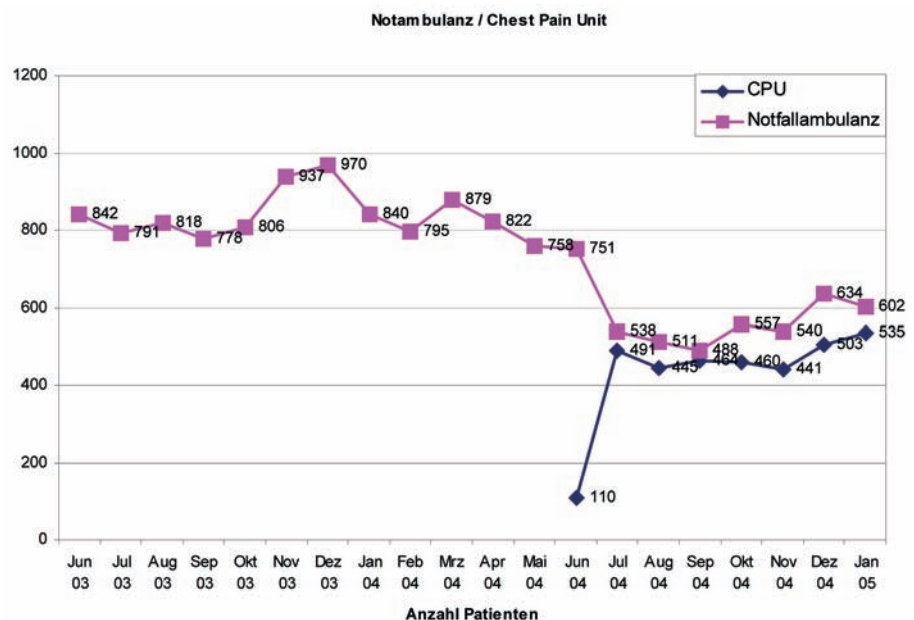
Die Abklärung des Patienten erfolgt zunächst ambulant in einem Aufnahmerraum, in dem zunächst die Befragung zu Symptomen und zur Vorgeschichte, die körperliche Untersuchung und Blutentnahme stattfinden. Es werden vor Ort Geräte zur gezielten Untersuchung des Patienten wie EKG, Echokardiographie, Sonographie und Blutgasanalyse sowie Monitore für die Kreislaufüberwachung vorgehalten.



Nach den Ergebnissen der Bluttests und weiterer Untersuchungen wird entschieden, ob eine Entlassung nach Hause, eine Aufnahme auf eine Station oder die Verlegung in eine andere Abteilung oder gar in ein anderes Krankenhaus erforderlich ist. Bei Patienten mit gesichertem oder drohendem Herzinfarkt ist für die weitere Anklärung eine Herzkatheteruntersuchung oder eine weitere radiologische Untersuchung angezeigt. Bei diesen Patienten wird diese Diagnostik bereits von der CHEST PAIN UNIT eingeleitet.

Bereits mit der Aufnahme in die CHEST PAIN UNIT und während der gesamten Überwachungszeit/Wartezeit erfolgt die pflegerische Betreuung durch ein kompetentes Pflergeteam, das dem Patienten und den Angehörigen jederzeit behilflich ist.

Angehörige können Ihre Kranken nach Absprache im Überwachungsraum besuchen und sich während der Abklärung in zwei separaten Wartebereichen aufhalten.



Stationen der Abteilung für Kardiologie

Intensivstation Kardiologie / Pneumologie (Kardio-Intensiv): 14 Betten

Auf dieser Einheit mit maximalen intensivmedizinischen Möglichkeiten einschliesslich 8 Beatmungsplätzen können schwerstkranke Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen optimal versorgt werden. Ein Schwerpunkt dieser Abteilung besteht in der Behandlung des kardiogenen Schocks (z.B. nach Herzinfarkt), Betreuung von Patienten vor Herztransplantation, infektiologischen Notfällen wie Sepsis oder Herzklappenentzündung und terminalen Stadien von Lungenerkrankungen. Siehe auch Seite 31.

Coronary Care Unit (Kardio-Wach): 10 Betten

Dieser Bereich unserer Klinik dient vornehmlich der Überwachung und Behandlung von Patienten mit akuten, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie dem akuten Herzinfarkt, lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen oder Lungenarterienembolien. Durch maximale intensivmedizinische Möglichkeiten ist eine engmaschiges Monitoring sowie alle Formen hochspezialisierter Therapie dieser Patienten möglich.

Tagesklinik: 10 Betten

Dieser Bereich trägt der wachsenden Bedeutung der ambulanten Behandlung unserer Patienten Rechnung. Viele Untersuchungen in unserer Herzkatheterabteilung, für die früher eine stationäre Aufnahme nötig war, lassen sich heute durch unsere Tagesklinik-Station ambulant oder mit höchstens einer Übernachtung durchführen. Durch ein abgestimmtes Terminierungssystem können die Untersuchungen sehr kurzfristig angeboten werden und Wartezeiten während des Aufenthalts werden vermieden. Nicht zuletzt trägt diese Form der Patientenbehandlung zur Kostensenkung im Gesundheitswesen bei.



Kardiologische Normalstationen:

Alle kardiologischen Stationen liegen in direkter räumlicher Nähe zueinander, was die Betreuung durch ärztliches und pflegerisches Personal erleichtert und rasche medizinische Versorgung sicherstellt. Auf allen unseren Stationen werden Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Gefäßkrankheiten und Lungenerkrankungen mit einer gewissen Schwerpunktbildung versorgt. Die räumlichen Gegebenheiten mit hellen, modernen 2-Bett-Zimmern, jeweils zugehörigem Badezimmer sowie Radio und TV an jedem Bett stellen einen wichtigen Fortschritt für den Komfort unserer Patienten dar. Ärzte und Pflgeteams sorgen für eine kompetente und freundliche Atmosphäre auf den Stationen, denn eine angenehme Umgebung trägt im Krankenhaus zur raschen Genesung bei und baut Stress und Ängste unserer stark belasteten Patienten auf den Stationen und Funktionsabteilungen ab.

Station Wunderlich (20 Betten): Schwerpunkte Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Betreuung von Patienten nach Herztransplantation.

Station Matthes (14 Betten): Schwerpunkte Herzrhythmusstörungen, Schrittmacher und Defibrillatoren.

Station Frerichs (18 Betten): Schwerpunkte entzündliche Herzerkrankungen, Angiologie, Pneumologie.

Station Erb (20 Betten): Privatstation der Abteilung.



Das Team von Station Frerichs bei der Kurvenvisite

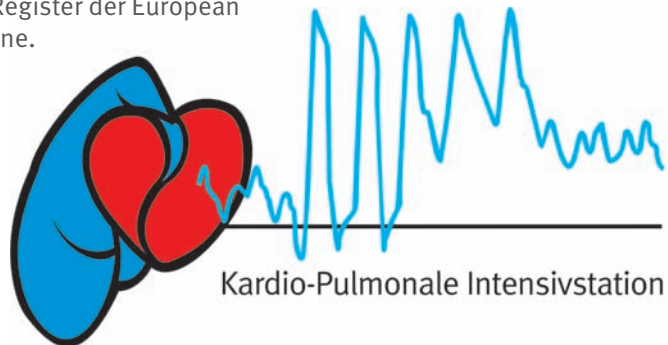
Eine ausführliche Übersicht über Patientenzahlen und DRG-Kennzahlen (monatliche Fallzahlen, Case Mix, Case Mix Index und Liegedauer, DRG-Fallnummern und -portfolio etc.) für die Jahre 2003 und 2004 finden Sie in den Abbildungen auf Seite 19.

Intensivstation

Intensivmedizin – Akutpneumologie

Erste universitäre Intensivstation unter pneumologischer Leitung in Baden-Württemberg etabliert. Heidelberg ist damit führend im Konzept Respiratory and Critical Care Medicine, das von internationalen Fachgesellschaften gefordert wird.

Die Intensivstation ist Teilnehmer am European ARDS-Network und gehört zum PACT-Register der European Society of Intensive Care Medicine.



Patientenzimmer der Intensivstation

Kapazität

- 12 stationäre Patienten, davon 8 Beatmungsplätze.
- 2 Interventionsräume mit Ausrüstung für Beatmung von 2 Patienten.

Leistungsspektrum (Auswahl)

- **Reanimationsbereitschaft**
das mobile Einsatzteam gewährleistet eine 24-stündige Versorgung aller Abteilungen der Medizinischen Klinik.
- Differenzierte **Schock- und Sepsistherapie.**
- **Kardiovaskuläre und pneumologische Interventionen (Auswahl)**
 - o Intraaortale Ballongegenpulsation (DATASCOPE)
 - o Hypothermie nach kardio-pulmonaler Reanimation (ALSIUS, CoolGuard)
 - o Bronchoskopie (OLYMPUS Videosystem, Sonowin)
 - o Thoraxdrainage, Pleurodese
 - o passagerer Schrittmacher
- **Pulmonale Hypertonie**
Im Versorgungskonzept für ambulante und stationäre Patienten mit Lungenhochdruck ist die Intensivstation integriert, siehe Beitrag zur Pneumologie.
- **Angehörigenbetreuung**
 - o Keine „reglementierten Besuchszeiten“ für Angehörige.
 - o Für Angehörige von reanimierten Patienten ist ein Betreuungsprogramm etabliert, dass die Abteilung Innere Medizin II – Psychosomatik und die Klinikseelsorger integriert.
- **Abschiedsraum**
Den Pflegekräften und Ärzten der Intensivstation ist es ein besonderes Anliegen, den Abschied der Angehörigen von einem verstorbenen Patienten unabhängig von religiöser Bindung oder Weltanschauung zu unterstützen.
Der Abschiedsraum im Bereich der Intensivstation bietet dazu Gelegenheit außerhalb des Stationsbetriebes.

Personal

Leitung: Oberarzt Dr. F. J. Meyer
(joachim_meyer@med.uni-heidelberg.de)
(Arzt für Innere Medizin – Kardiologie und Pneumologie; Spezielle Internistische Intensivmedizin)

Ärzte: Auf der Intensivstation arbeiten Assistenzärzte im Schichtdienst (6 bis 9 Monate)
Die Rotationsassistenten sind entweder Facharzt für Innere Medizin, oder schließen auf der Intensivstation ihre internistische Facharztausbildung ab.

Stationsleitung: Frau R. Grams;
Stellvertreter: Frau E. Nehring, Herr A. Stahl, Herr T. Riffel

Die hier tätigen Pflegekräfte haben meist eine dreijährige Zusatzausbildung als Fachkrankenschwester(in) für Intensivmedizin und Anästhesie absolviert.



*Holzrelief, in Öl gefaßt,
200 × 80 cm,
von Andreas Felger
im Abschiedsraum
der Intensivstation.*

Stationäre DRG-Kennzahlen der Abteilung Kardiologie

2003 DRG-Kennwerte

Anzahl stationär behandelter Patienten: 7620
Durchschnittliche Verweildauer: 6,2 Tage

2004 DRG-Kennwerte

Anzahl stationär behandelter Patienten: 7830
Durchschnittliche Verweildauer: 5,9 Tage

2003 Top-10 DRGs nach Anzahl sortiert:

DRG	Anzahl	Beschreibung
F10Z	538	Perkutane Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt
F43C	522	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung ohne äußerst schwere oder schwere CC
F15B	457	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation ohne äußerst schwere oder schwere CC
F44B	417	Invasive kardiologische Diagnostik bei koronarer Herzerkrankung ohne äußerst schwere oder schwere CC
F15A	387	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation mit äußerst schweren oder schweren CC
F44A	294	Invasive kardiologische Diagnostik bei koronarer Herzerkrankung mit äußerst schweren oder schweren CC
F43B	280	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung mit schweren CC
F16Z	190	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt ohne Stentimplantation
F27Z	151	Ablative Maßnahmen bei Tachyarrhythmie
F66B	129	Koronararteriosklerose ohne Angina pectoris, ohne äußerst schwere CC oder mit Angina pectoris

2003 Top-10 DRGs nach effektivem Relativgewicht sortiert:

DRG	Casemix	Beschreibung
F10Z	754	Perkutane Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt
F23Z	630	Neuimplantation Kardioverter / Defibrillator (AICD), komplettes System, Einkammerstimulation
F05A	559	Koronare Bypass-Operation mit invasiver kardiologischer Diagnostik, mit äußerst schweren CC oder komplizierendem Eingriff
F03A	452	Herzklappeneingriff mit Herz-Lungen-Maschine mit invasiver kardiologischer Diagnostik, Alter < 17 Jahre oder äußerst schwere oder schwere CC
F15A	447	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation mit äußerst schweren oder schweren CC
F15B	437	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation ohne äußerst schwere oder schwere CC
F02Z	409	Aggregatwechsel eines Kardioverters / Defibrillators (AICD)
F43C	332	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung ohne äußerst schwere oder schwere CC
F43B	239	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung mit schweren CC
F27Z	234	Ablative Maßnahmen bei Tachyarrhythmie

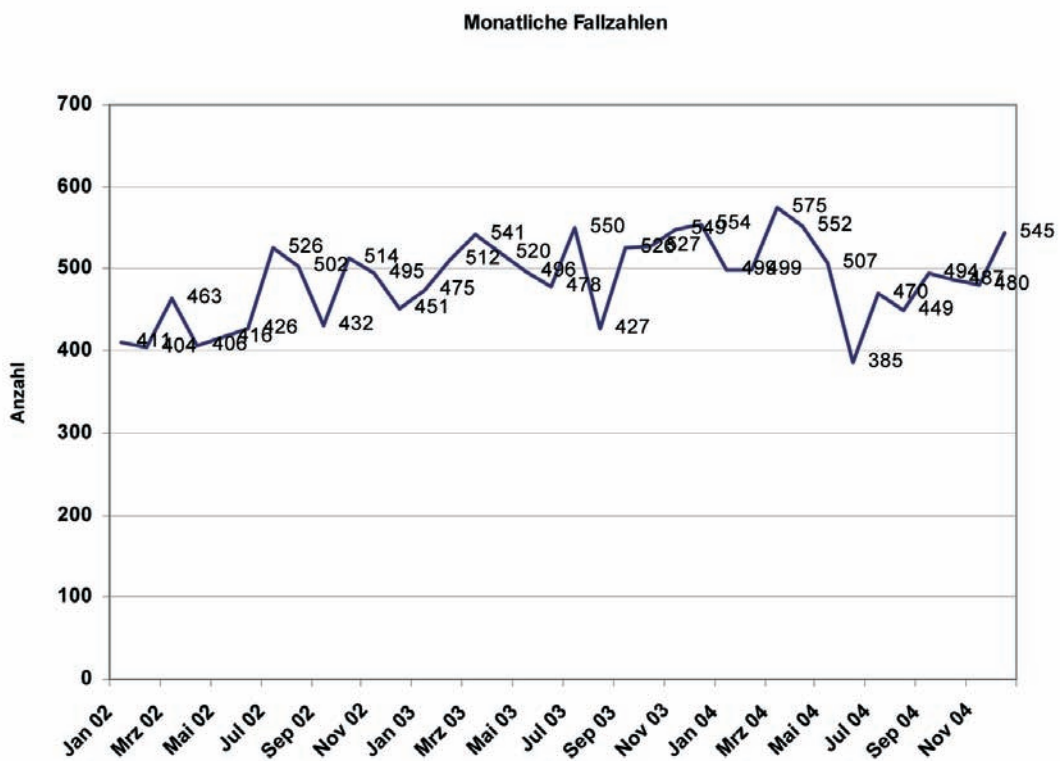
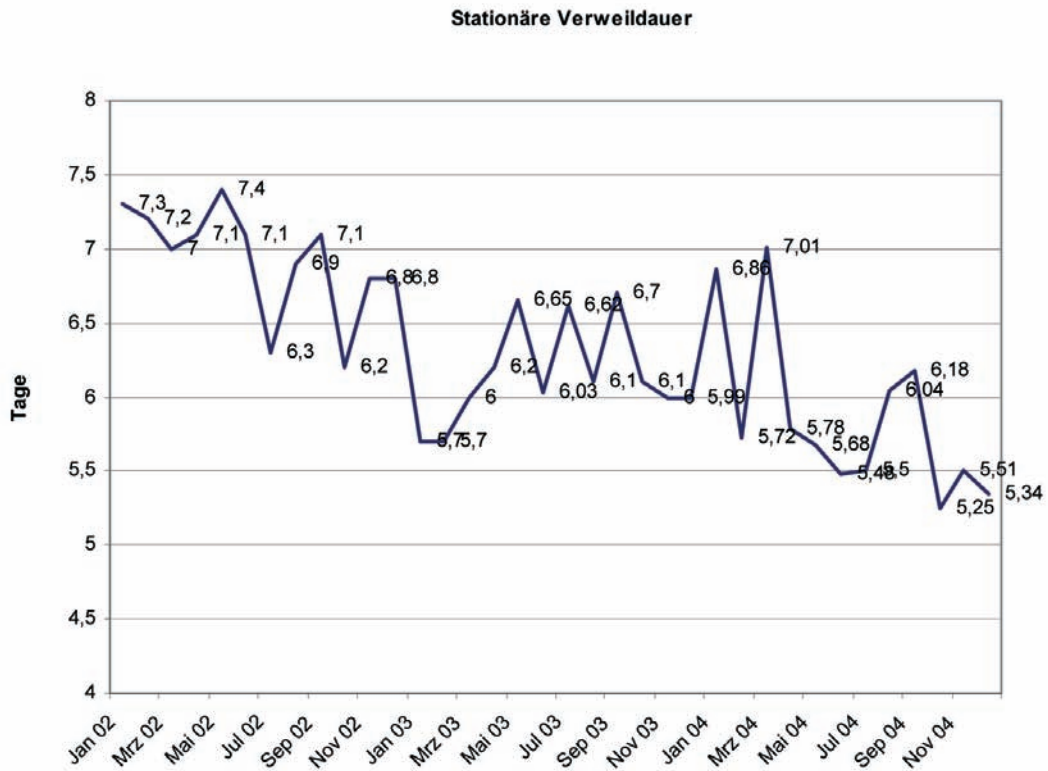
2004 Top-10 DRGs nach Anzahl sortiert:

DRG	Anzahl	Beschreibung
F10Z	756	Perkutane Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt
F15B	719	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation ohne äußerst schwere oder schwere CC
F43C	655	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung ohne äußerst schwere oder schwere CC
F44B	479	Invasive kardiologische Diagnostik bei koronarer Herzerkrankung ohne äußerst schwere oder schwere CC
F15A	242	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation mit äußerst schweren oder schweren CC
F27Z	187	Ablative Maßnahmen bei Tachyarrhythmie
F43B	162	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung mit schweren CC
F16Z	122	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt ohne Stentimplantation
F71D	117	Nicht schwere kardiale Arrhythmie und Erregungsleitungsstörungen ohne äußerst schwere oder schwere CC, Alter <71 Jahre
F23Z	108	Neuimplantation Kardioverter / Defibrillator (AICD), komplettes System. Einkammerstimulation

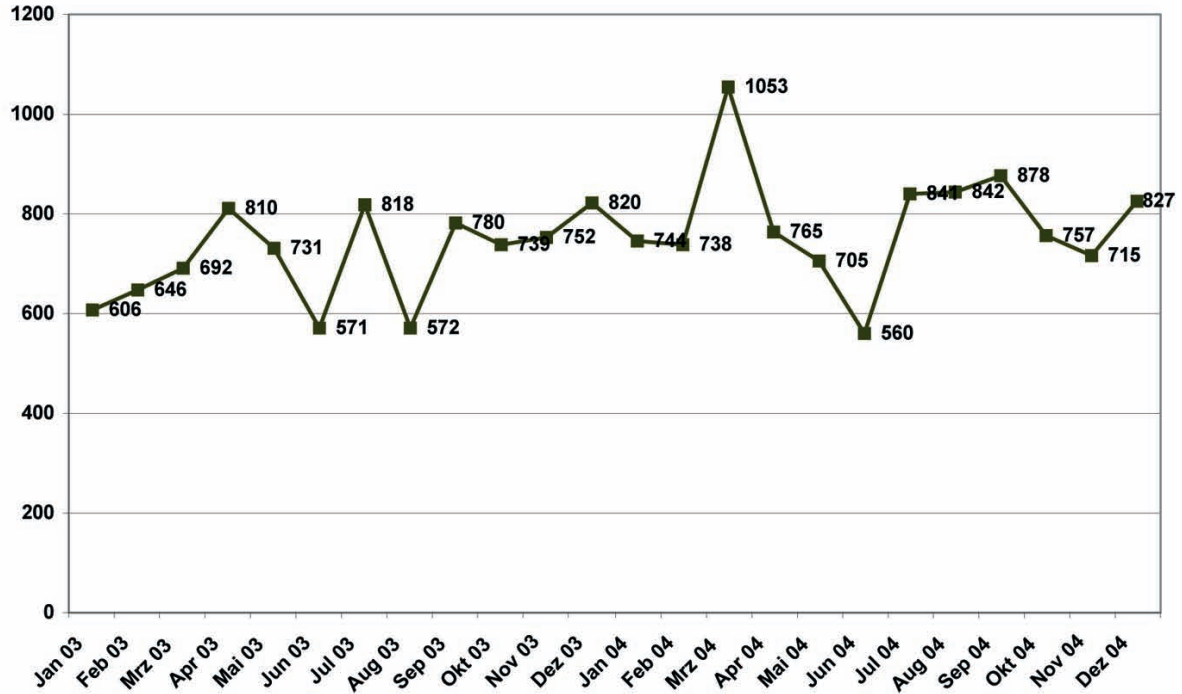
2004 Top-10 DRGs nach effektivem Relativgewicht sortiert:

DRG	Casemix	Beschreibung
F10Z	1049	Perkutane Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt
F01Z	857	Neuimplantation Kardioverter / Defibrillator (AICD), komplettes System, Dreikammerstimulation
F23Z	810	Neuimplantation Kardioverter / Defibrillator (AICD), komplettes System, Einkammerstimulation
F15B	644	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation ohne äußerst schwere oder schwere CC
F43C	409	Invasive kardiologische Diagnostik, außer bei koronarer Herzerkrankung ohne äußerst schwere oder schwere CC
F05A	354	Koronare Bypass-Operation mit invasiver kardiologischer Diagnostik, mit äußerst schweren CC oder komplizierendem Eingriff
F03A	334	Herzklappeneingriff mit Herz-Lungen-Maschine mit invasiver kardiologischer Diagnostik, Alter < 17 Jahre oder äußerst schwere oder schwere CC
F27Z	280	Ablative Maßnahmen bei Tachyarrhythmie
F15A	279	Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation mit äußerst schweren oder schweren CC
F02Z	263	Aggregatwechsel eines Kardioverters / Defibrillators (AICD)

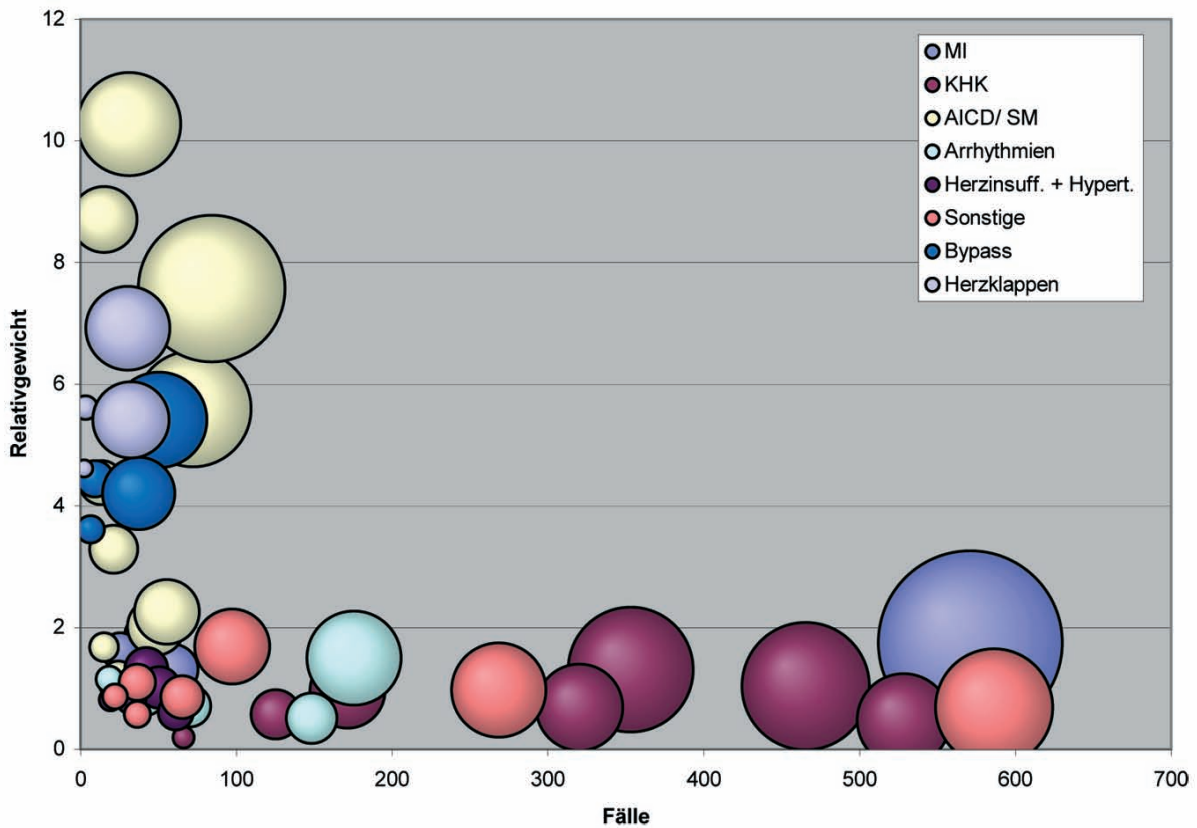
DRG Parameter monatlich



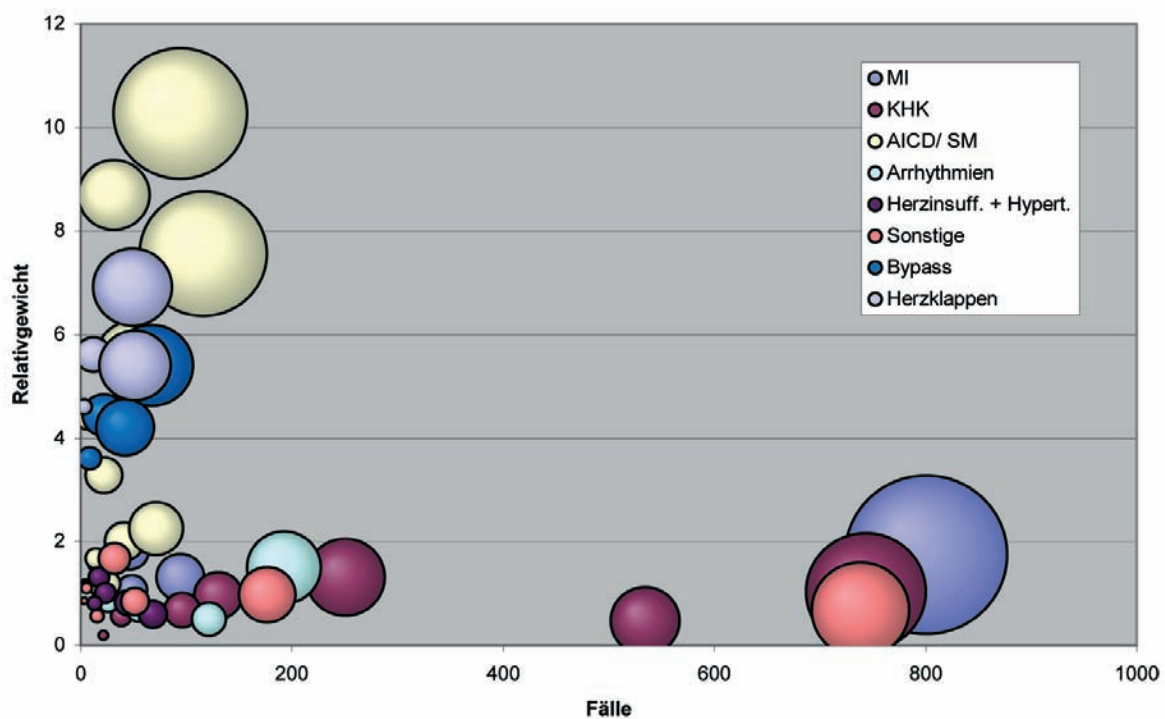
Case Mix (Monat)



DRG-Portfolio 2003



DRG-Portfolio 2004



DRG-Beauftragter Dr. Jannis Radeleff

Ambulanzen und Sprechstunden der Abteilung:

Kardiologische Ambulanz:

In der allgemeinen kardiologischen Ambulanz werden pro Jahr ca. 12.000 Patienten mit der gesamten Bandbreite kardiovaskulärer Erkrankungen betreut (s. Abb.). Zur Erstdiagnostik oder Verlaufsbeurteilung der Herz- und Gefässerkrankungen werden hier alle kardiologischen Funktionsuntersuchungen durchgeführt. In 2003/04 wurden Ambulanz Patienten von über 1000 niedergelassenen Kollegen aus der näheren und ferneren Umgebung zugewiesen.

Die Räumlichkeiten der Ambulanzen in der neuen Medizinischen Klinik sind weitaus funktioneller und patientenfreundlicher geworden, auch die Wartebereiche einschliesslich der modernen Cafeteria tragen zu einer angenehmen Atmosphäre für die Patienten bei. Seit Mitte 2003 wird die Kardiologische Ambulanz zu weiten Teilen als Terminambulanz organisiert, um die Wartezeiten zu verkürzen und den Patienten eine bessere terminliche Planungssicherheit zu geben. Seit dem Umzug in die neue Klinik findet Mittwochs auch eine Spät-Sprechstunde mit Terminen bis 19:00h statt.



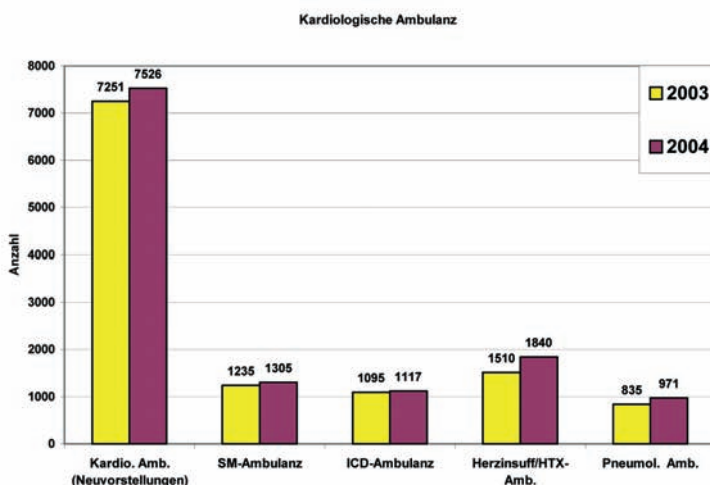
Das Leitstellen-Team der kardiologischen Ambulanz

Im Bereich der Kardiologischen Ambulanz gibt es zudem einige weitere Schwerpunkt-Sprechstunden zur hochspezialisierten Betreuung von Patienten:

Arteriosklerose-Sprechstunde: Früherkennung und Prävention von Herzinfarkt – oder Schlaganfallgefahr

Herzklappen-Sprechstunde: Spezialisierte Betreuung von Patienten mit Herzklappenfehlern und mechanischen Herzklappen-Prothesen.

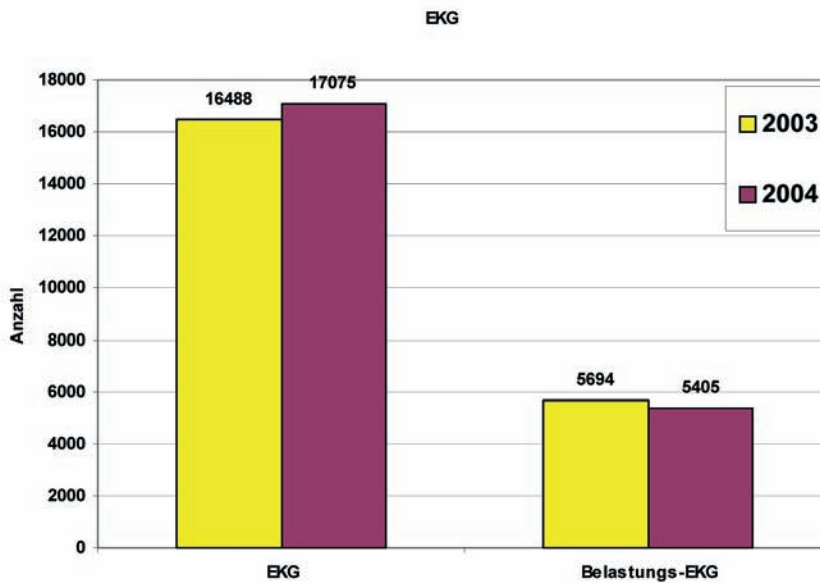
Interdisziplinäre Ambulanzen „Herz und Rheuma“, „Herz und Niere“: Hier werden Patienten mit Nierenerkrankungen und rheumatischen Erkrankungen betreut, die ein stark erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf Erkrankungen haben. Diese Ambulanzen werden gemeinsam mit den Abteilungen Rheumatologie und Nephrologie geführt.



Kardiologische Funktionsdiagnostik:

Elektrokardiographie:

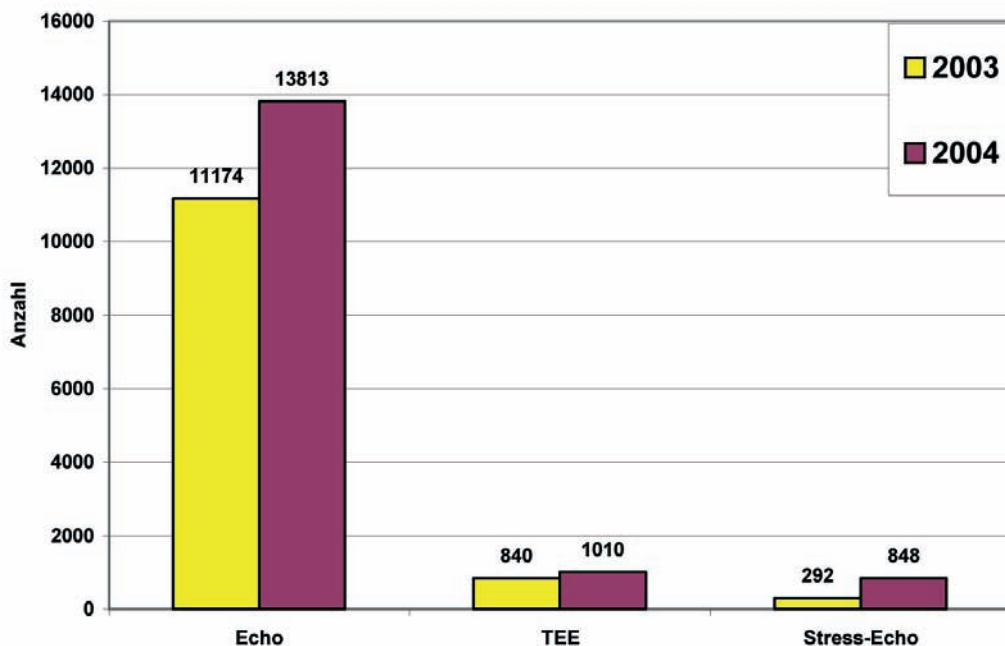
Hier werden pro Jahr über 20.000 EKGs abgeleitet, zusätzlich werden über 3000 Belastungs-EKGs sowie Schrittmacher-EKGs durchgeführt. Diese Untersuchungen sind zur Diagnostik von Durchblutungsstörungen und Herzrhythmusstörungen unerlässlich.



Echokardiographie: Mit mehr als 15.000 Echokardiographie-Untersuchungen ist diese Abteilung eine der grössten in Deutschland. Die Ultraschalluntersuchung des Herzens liefert unverzichtbare Informationen über die Struktur und Funktion des Herzens und der Herzklappen. Die Stress-Echokardiographie erlaubt die Beurteilung der Herzfunktion unter Belastung und gibt wichtige Hinweise auf koronare Herzerkrankung oder Herzmuskelerkrankungen.

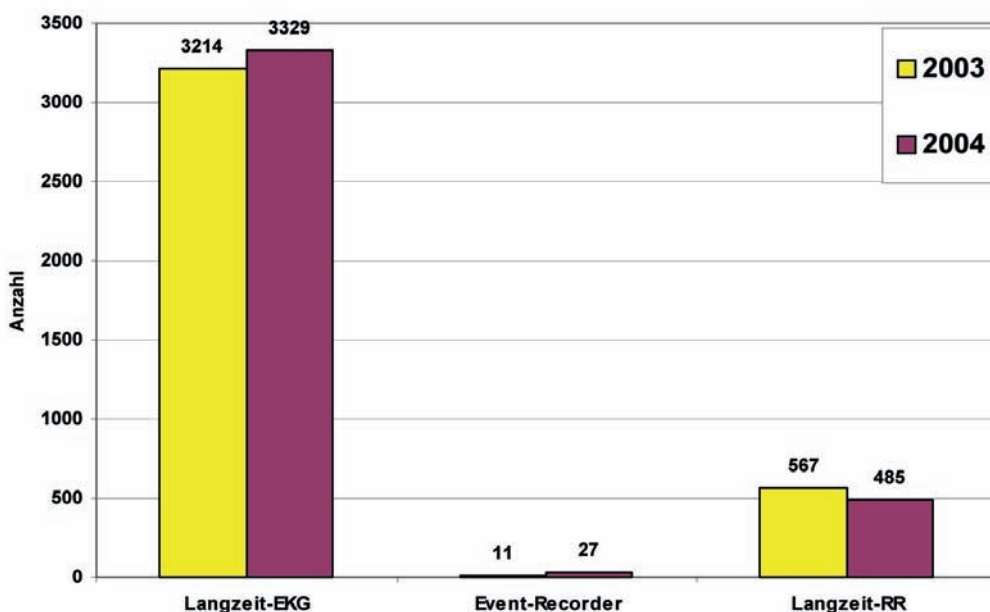


Echokardiographie



Langzeit-EKG: Mit Langzeit-EKG-Geräten und sog. Event-Recordern kann hier der Herzrhythmus und eventuelle Störungen über einen Tag bis hin zu mehreren Wochen registriert und zur Auswertung gespeichert werden. Dies dient der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen (Bradykardien / Tachykadien) und der Abklärung von Schwindel und Synkopen.

Langzeit-EKG



Spiroergometrie: s. Schwerpunkt Herzinsuffizienz
 Lungenfunktion: s. Pneumologie

Klinische Schwerpunkte: Herzinsuffizienz

Hochspezialisierte Versorgung von Patienten mit hochgradiger Herzschwäche

AG Klinische Herzinsuffizienz

Leiter: PD Dr. Andrew Rempis

Leiter – Register und klinische Studien:
Dr. Christian Zugck

Mitarbeiter

Dr. Philipp Ehlermann

Karin Hornig, study nurse

Dr. Frankenstein

Karen Slottje, study nurse

Manfred Nelles

Dieter Schellberg, Statistiker

Chronologie

seit 1996

Aufbau des Heidelberger Herzinsuffizienz-Registers (bislang wurden > 1500 Patienten eingeschlossen)

1998 bis 2000

SFB 320: Herzfunktion und Ihre Regulation.

Sympatho-adrenerge System bei chronischer Herzinsuffizienz

1999 bis 2002

Durchführung eines interdisziplinären, sektoren-übergreifenden stationär-ambulanten Rehabilitations-Programms für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (HIP-Studie) in Zusammenarbeit mit der Abteilung Allgemeine Klinische und Psychosomatische Medizin (Prof. Dr. W. Herzog, Innere Medizin II, Universitätsklinikum Heidelberg) und der Rehabilitationsklinik Heidelberg Königsstuhl der LVA Baden (Prof. Dr. J. Buß)



2000 bis 2002

Entwicklung eines internetbasierenden Pilotprogramms (Heartbase) für ein kardiologisches Disease-Management ambulanter Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz

seit 2002

Mitarbeit im Kompetenznetz Herzinsuffizienz (BMBF)

seit 2003

Mitarbeit im nationalen Genom-Forschungsprojekt (NGFN)

seit 2003

Aufbau einer Herzinsuffizienz-Datenbank (He-Lu-Ma) im Rhein-Neckar-Raum (Heidelberg, Ludwigshafen, Mannheim), um ein optimiertes Herzinsuffizienz-Therapiemanagement und eine verbesserte Risikostratifikation durch Kombination der Expressions- und Sequenzdaten von molekularen Markern (Genotypinformation) mit prognostischen Herzinsuffizienz-Parametern (Phänotypinformation) zu ermöglichen.

seit 2004

Initiierung und Durchführung der Studie: Therapieoptimierung chronisch herzinsuffizienter Patienten mittels Telemedizin (HITEL)

Kooperationen

HELUMA/NGFN/KNHI:

Registrierung von Kardiomyopathien aus Heidelberg/Mannheim/Ludwigshafen

DHZB, Berlin:

SNP bei DCMP, Prof. Regitz-Zagrosek

Columbia, NY:

Genearray für fortgeschrittene CHF, Prof. Deng

Charite, Berlin:

Statine bei CHF, Prof. Anker

TU, Berlin:

Internationalisierung von Gesundheitsleistungen Prof. Gemünden



Studien und Industrie-Kooperationen

MYOGEN		ESSENTIAL	(closed 2004)
ICON	Levosimendan	SURVIVE	(closed 2004)
Impulse Dynamics		FixCHF-4	(seit 2003)
PHTS	Telemedizin	HITEL	(seit 2004)
NIH–Charite		WARCEF	(start 2005)
Servier	Ivabradine	Beautiful	(start 2005)
pFIZER	Eplerenone		(start 2005)
Roche	NTproBNP-Evaluation		(seit 2004)
PHTS	lokaler Ausbau der Telemedizin		(seit 2004)
Medtronic	Survive Discharge II		(start 2005)
Glaxo	Nesiritide	ETNA	(start2005)
Novartis	Aliskiren		(start2005)

Projekte

HELUMA-Initiative:

Ein Forschungs- und Versorgungsverbund zur Verbesserung von Versorgung, Forschung und Öffentlichkeitsarbeit für Patienten mit chronischer Herzschwäche

Ausbau der loko-regionalen **Telemedizin-Kompetenz**

Etablierung eines **integrierten Versorgungskonzeptes**

Tagesklinik für Herzinsuffizienz (z.B. SM-Objektivierung, Schlafapnoe-Dx)

Einrichtung einer **Herzinsuffizienz-Trainingsgruppe**

Entwicklung eines **molekularen Risiko-Scores**

Bisherige Förderung

- Industriekooperationen (so)
- Baresel-Stiftung (seit 2003)
- Universitätsprogramm Heidelberg (2002, 2003)
- Kompetenznetz Herzinsuffizienz (seit 2003)

Herztransplantation

Oberarzt: PD Dr. med. Thomas J. Dengler

Assistenzärzte: Dr.med. Philipp Ehlermann
Dr.med. Peter Staritz
Dr.med. Andreas Dösch
Dr.med. Christian Gleissner
Dr.med. Roland Klingenberg

Herzchirurgie: PD Dr.med. Falk-Udo Sack,
Dr.med. Achim Koch

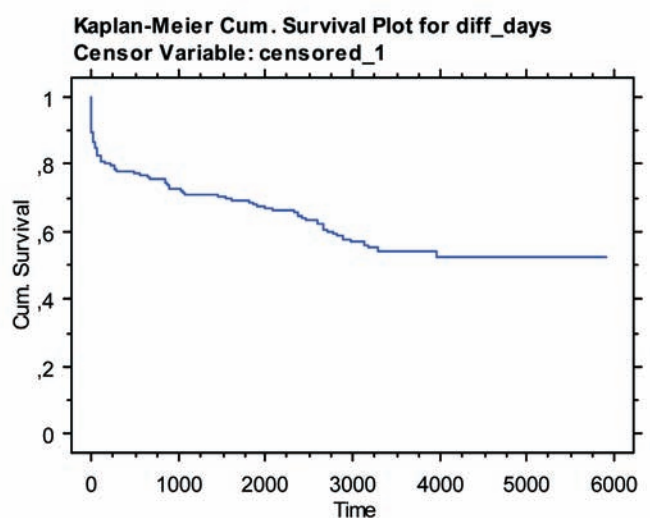
Das Herztransplantationsprogramm der Universität Heidelberg besteht seit 1989 und wird interdisziplinär von den Abteilungen Herzchirurgie und Kardiologie geführt. Bis Ende 2004 wurden in Heidelberg 315 Herztransplantationen durchgeführt, in der Nachsorge in Heidelberg befinden sich aktuell etwa 180 Patienten.

Anzahl der Transplantationen:

2003: 14

2004: 21

Die nachfolgende Abbildung zeigt die aktuarischen Überlebenszahlen zum 1.7.2004.



Die post-operative Nachsorge der Transplant-Patienten erfolgt in der Abteilung Kardiologie, jährlich werden hier über 600 Patientenvsiten durchgeführt; zusätzlich erfolgt eine sehr engmaschige Betreuung der Patienten per telefonischem Kontakt oder gemeinsamer Betreuung durch die jeweiligen Hausärzte.

In den ersten beiden post-operativen Jahren werden regelmässige Kontrollbiopsien zum Ausschluss von Abstossungsreaktionen durchgeführt; danach erfolgt die Abstossungsdiagnostik primär nicht-invasiv. In jährlichen (später: 2-jährigen) Abständen werden bei den Patienten stationäre Jahreskontroll-Untersuchungen durchgeführt, einschliesslich einer Koronarangiographie zum Ausschluss einer Transplantations-Vaskulopathie.

Klinische Schwerpunkte der Transplant-Nachsorge sind vor allem:

Monitoring der Immunsuppression (Medikamentenspiegel, Lymphozytenfunktionstests)
Nierenfunktion
Osteoporose, Hypogonadismus
Anämie
Tumorscreening
Körperliche Leistungsfähigkeit

Klinisch wissenschaftliche Interessen bestehen besonders in folgenden Bereichen:

Pharmakodynamische Messung der Immunsuppression (Genexpression in Lymphozyten)
Optimierte immunsuppressive Therapie durch Cyclosporin C₂-Messung und Mykophenolsäure-AUC)
Nephroprotektive Immunsuppressionsschemata
Lymphomscreening durch EBV-PCR
Anämiebehandlung durch Erythropoietin
Endotheliale Vorläuferzellen nach Herztransplantation

Eine ausführlichere Darstellung der grundlagen- und klinisch-wissenschaftlichen Interessengebiete findet sich im Abschnitt „Arbeitsgruppe Dengler, vaskuläre Immunologie“.

Klinische Studien des Bereichs Herztransplantation 2003-2004:

“A one-year multicenter, randomized, open-label study of the safety and efficacy of Everolimus in combination with MMF or with reduced dose Sandimmun® Optoral versus MMF and reduced dose Sandimmun® Optoral in heart transplant recipients”, Novartis Pharma (trial leader)

“Rapamycin as a replacement agent for calcineurin inhibitors for improvement of renal function after heart transplantation”, Wyeth Pharma

“Relation of cyclosporine Co versus C₂ monitoring and gene expression analysis in lymphocytes”, Novartis Pharma

“Epoetin-β treatment of anemia after heart transplantation”, Roche

“Plasma NT-proBNP levels as predictors of acute and chronic rejection after heart transplantation”, Roche

“Reduction of cyclosporine dosage under mycophenolate backup for renal protection (IMPROVED study)”, Roche

“ERLo8o, Mycophenolic acid v. mycophenolate after heart transplantation”, Novartis Pharma



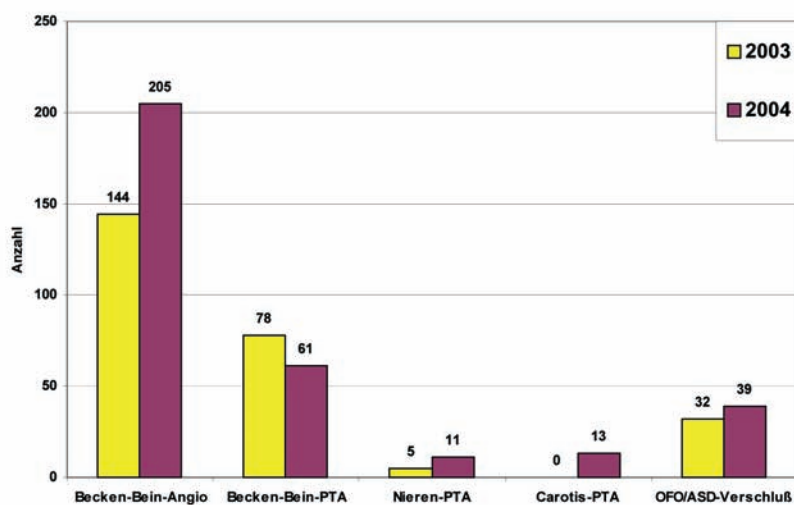
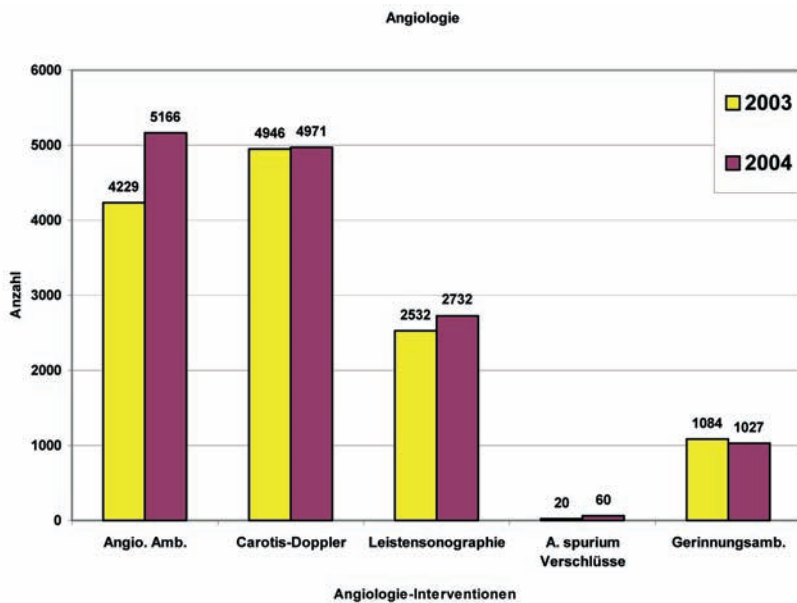
Das Herztransplantationsteam mit zwei “Star-Patienten”



Angiologie (Ambulanz und interventionelle Angiologie)

Die angiologische Abteilung (Gefäßerkrankungen) behandelt im Jahr über 10.000 Patienten. Seit 2004 ist die Angiologie der Abteilung Innere 3 integraler Bestandteil des zertifizierten Gefäßzentrums der Universität Heidelberg (Richtlinien der Deutschen Gesell-

schaft für Gefäßchirurgie), in enger Zusammenarbeit mit den Kliniken für Gefäßchirurgie, Radiologie und Diabetologie. Einen Überblick über Indikationen, Behandlungsoptionen und Leistungszahlen der Jahre 2003/04 gibt die folgende Aufstellung und Abbildung:



Untersuchung der Arterien:

Arm-/ Beinarterien, Halsschlagadern
Hauptschlagader, Nierenarterien
bei

Gefäßverkalkung, Schaufensterkrankheit,
Gefäßentzündungen, Gefäßverschuß

Untersuchungsmethoden:

klinische Untersuchung

Laufbandtest

Druckmessung

Ultraschall

Gefäßdarstellung mit Kontrastmittel
(Angiographie)

Behandlungsmöglichkeiten:

medikamentöse Behandlung

Vorbereitung zur Operation

Infusionstherapie

Laserbehandlung von Geschwüren

Aufweitung von Gefäßengstellen mittels

Ballondilatation

Gen-/Stammzellbehandlung (nur in Studien)

Untersuchung der Venen / Lymphgefäße:

Arm- / Beinvenen, Hals/Kopfvenen

Venen im Bauchbereich

bei Thrombose, Krampfadern, Beingeschwüren

Beinschwellung

Untersuchungsmethoden:

klinische Untersuchung

Ultraschall

Gefäßdarstellung mit Kontrastmittel
(Phlebographie/Lymphographie)

Behandlungsmöglichkeiten:

medikamentöse Behandlung

Auflösung von Blutgerinnseln

Kompressionstherapie

Wundversorgung

Laserbehandlung



Gerinnungssprechstunde und Marcumarambulanz

Die Marcumar-Ambulanz

Wir führen die Bestimmung des INR (Thrombotest) aus Kapillarblut der Fingerbeere durch und teilen den Patienten die Dosierung von Marcumar (oder Sintrom) mit. Bei geplanten, operativen Eingriffen (z.B. Zahnextraktion) bieten wir außerdem engmaschige INR-Kontrollen und ausführliche Dosierungspläne für die Umstellung auf niedermolekulares Heparin an.



Für wen ist die Marcumar-Ambulanz?

Ambulante Patienten, bei denen eine Blutverdünnung mit Marcumar oder Sintrom begonnen werden soll, bzw. bereits durchgeführt wird. Da die Einstellung grundsätzlich auch beim Hausarzt erfolgen kann, ist der Service der Marcumar-Ambulanz hauptsächlich für Patienten mit schwierigen Venenverhältnissen oder stark schwankenden INR-Werten o.ä. vorgesehen.

Wo finde ich die Marcumar-Ambulanz?

Im der neuen Medizinischen Klinik (Kreihl-Klinik) im 1. OG gegenüber der Cafeteria (folgen Sie bitte den Hinweisschildern).

Adresse: Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg; zu erreichen mit der Buslinie 33 (Abfahrt auch vom Hauptbahnhof).

Erreichbarkeit der Marcumar-Ambulanz

Jeden Mittwoch, 7:30 – 9:30 Uhr und Donnerstag, 12:00 – 12:30 Uhr bzw. nach Vereinbarung unter Tel.: 06221-56 8730. Bitte bringen Sie einen gültigen Überweisungsschein mit!



Die Gerinnungssprechstunde für Thrombose- und Blutungsneigung

Nach einer Venenthrombose wird in der Regel nach Thrombose-Risikofaktoren gesucht. Eine angeborene Thromboseneigung kann vor allem dann vorliegen, wenn das Thromboseereignis ohne ersichtlichen Anlass und vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist. Eine Störung der Blutgerinnbarkeit mit verzögerter Blutstillung wird dagegen häufig erst nach einem operativen Eingriff mit ungewöhnlich hohem Blutverlust bzw. einer postoperativen Nachblutung vermutet. Wenig spezifische Hinweise sind häufiges Zahnfleischbluten, eine unerklärliche Hämatomneigung oder eine deutlich verlängerte Regelblutung.

Eine angeborene Thrombose- oder Blutungsneigung ist wahrscheinlich, wenn Eltern, Geschwister oder die eigenen Kinder ebenfalls ein Thrombose- oder Blutungsereignis berichten können.

Für wen ist die Sprechstunde?

Alle Patienten, bei denen eine Thromboseneigung (Thrombophilie) oder ein Blutungsleiden (z.B. Blutplättchenschwäche, Hämophilie) vermutet wird. Alle Patienten mit Thromboseneigung oder Blutungsleiden, die ein individuelles Prophylaxe- oder Therapiekonzept benötigen oder eine Beratung für spezielle Situationen (z.B. Operation, Schwangerschaft) wünschen.

Wo finde ich die Sprechstunde?

Im der neuen Medizinischen Klinik (Kreihl-Klinik) im 1. OG gegenüber der Cafeteria (folgen Sie bitte den Hinweisschildern zur Marcumar-Ambulanz).

Adresse: Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg; zu erreichen mit der Buslinie 33 (Abfahrt auch vom Hauptbahnhof).

Erreichbarkeit und Sprechstunden

Konsiliartätigkeit für das gesamte Universitätsklinikum, auswärtige Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte: 06221-56 39119 (56 8730).

Sprechstunde für ambulante Patienten: Mittwochs, 10:00 – 13:00 Uhr, Terminvereinbarung unter 06221-56 8694 und gültiger Überweisungsschein erforderlich.

Das Gerinnungsspeziallabor im kooperativen Laborverbund

Im Gerinnungsspeziallabor werden gerinnungsphysiologische Untersuchungen (Plättchenfunktionstest, funktionelle Tests zur Wirkung gerinnungshemmender Medikamente (Aspirin- bzw. Clopidogrel-Resistenz), Lupusantikoagulanzen, uvm.) für das gesamte Universitätsklinikum sowie auswärtige Einsender durchgeführt. Als Forschungslabor untersuchen wir kardiale Biomarker im Rahmen von klinischen und experimentellen Studien.

**Anforderungen**

Blutproben sollten möglichst umgehend und am besten direkt ins Gerinnungsspeziallabor bis 15:00 des Abnahmetages gebracht werden. Als Probenbegleitschein dient der schmale Sondermaterial-Schein, der sorgfältig ausgefüllt werden muss. Auswärtige Einsender benötigen zusätzlich einen Überweisungsschein.

Wo finde ich das Labor?

Im der neuen Medizinischen Klinik (Kreihl-Klinik) im 1. OG gegenüber der Cafeteria (folgen Sie bitte den Hinweisschildern zur Marcumar-Ambulanz).

Adresse: Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg; zu erreichen mit der Buslinie 33 (Abfahrt auch vom Hauptbahnhof).

Erreichbarkeit

Telefon: 06221-56 38810 (56 8730)

Pneumologie (Ambulanz und interventionelle Verfahren)

- Die Pneumologie (Lungen- und Bronchialheilkunde) ist ein wichtiger Bestandteil der Abteilung Innere Medizin III in der Versorgung von Patienten mit akuten und chronischen Lungenerkrankungen.
- Hier besteht das größte Zentrum für Pulmonale Hypertonie (Lungenhochdruck) in Baden-Württemberg. Neben der spezialisierten Diagnostik und Behandlung dieses komplexen Krankheitsbildes bestehen experimentelle und klinisch-wissenschaftliche Forschungsaktivitäten.
- Eine Besonderheit unter den Universitätsklinika in Baden-Württemberg ist die einzige Intensivstation unter pneumologischer Leitung. Diese Einheit nach amerikanischem Modell (Respiratory and Critical Care Medicine) wird den Anforderungen von schwerstkranken Beatmungspatienten in besonderem Maße gerecht.



Schwerpunkt – Pulmonale Hypertonie und Kardiopulmonale Interaktion

Größtes Zentrum für Pulmonale Hypertonie (Lungenhochdruck) in Baden-Württemberg. Neben der spezialisierten Diagnostik und Behandlung dieses komplexen Krankheitsbildes bestehen experimentelle und klinisch-wissenschaftliche Forschungsaktivitäten, einschließlich europaweiter Studienprojekte.

Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt sind nicht-invasive Parameter für Diagnostik und Therapiemonitoring bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Genese. Die pulmonalen Veränderungen bei diastolischer Herzinsuffizienz werden am Beispiel der Amyloidose untersucht.

Leistungsspektrum

- Funktionsdiagnostik:
 - Spirometrie, Bodyplethysmographie, Atempumpe, Diffusion (JAEGER MasterScreen)
 - Blutgasanalyse (BAYER, Rapidlab)
 - Spiroergometrie (JAEGER Oxycon Pro)
 - 6-Minuten-Gehtest
- Differenzierte Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung
- Magnetresonanztomographie (Angiographie, Perfusion etc. im Herzkatheterlabor und in Kooperation mit DKFZ Heidelberg, Prof. Dr. Kauczor)
- Einleitung spezifischer Therapien der pulmonalen Hypertonie (z.B. Iloprost inhalativ, Prostacyclin intravenös, Bosentan, Sildenafil)
- Nationale und internationale mono- und multizentrische Therapiestudien (z.Zt. mit Iloprost, Bosentan, Sitaxsentan, Sildenafil)
- Indikationsstellung und Vorbereitung zur Endarteriektomie bei chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie
- Patientenberatung in Zusammenarbeit mit der Selbsthilfegruppe „PH e.V.“ (www.phev.de)
- Priv.-Doz. Dr. E. Grünig (Assistenzarzt der Inneren III) betreut ausschließlich die spezielle Frage der genetischen Abklärung und Frühdiagnostik bei Verdacht auf familiäre pulmonale Hypertonie.

Die pneumologische Betreuung ambulanter und stationärer Patienten der Abteilung Innere Medizin III umfasst:

- Diagnostik und Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen (Asthma, COPD, Emphysem)
- Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen, Sarkoidose
- Diagnostik und Therapie von Pleuraerkrankungen
- Diagnostik und Therapie infektiöser Lungenerkrankungen
- Diagnostik unklarer pulmonaler Raumforderungen
- Differentialdiagnostik unklarer Atemnot
- Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Schlaflabor

Zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) stehen zwei tragbare Geräte (Polymesam® oder Stardust®) oder zwei Messplätze unter stationären Bedingungen (Alice 4®) zur Verfügung.

Mitarbeiter der Pneumologie

Leitung: Oberarzt Dr. F. J. Meyer

(joachim_meyer@med.uni-heidelberg.de)

(Arzt für Innere Medizin – Kardiologie und Pneumologie; Spezielle Internistische Intensivmedizin)

Ärzte: Frau Dr. P. Szalai

Dr. R. Bauer

Dr. A. V. Kristen

Medizinisch-technisches Personal:

Ltd. MTA Frau C. Seitz

MTA Frau M. Schwertfeger

MTA Frau Weick

Study Nurse Frau R. Wipplinger,

rita_wipplinger@med.uni-heidelberg.de

Kontakt

Spezialambulanz Pulmonale Hypertonie

06221/56-8693, 56-8696, Fax 56-5515

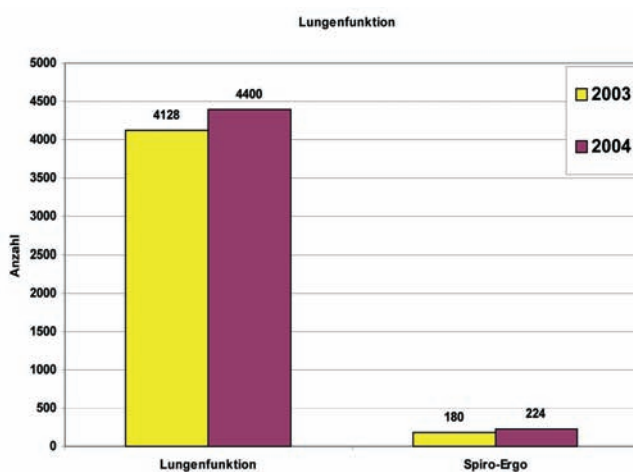
Allgemeine Pneumologie 06221/56-8693

Lungenfunktionslabor, Schlaflabor 06221/56-8862

Pneumologie

Leistungen

	2003	2004
• Spirometrie	4165	5005
• Bodyplethysmographie	3318	4838
• unspezifischer Bronchoprovokationstest	29	39
• Blutgasanalysen/Hämoglobin	3194	3838
• Messung der Diffusionskapazität	616	1199
• Messung der Atemmuskulatur	353	584
• Spiroergometrie (mit Belastungs-EKG)	211	224
• 6-Minuten-Gehtest	178	242
• Schlafdiagnostik	186	124
• Pneumologisches Konsil (klinikumsweit)	110	150
• Bronchoskopie	182	185
• Pleurapunktion	32	40
• Pleuradrainage	26	35
• Dilatationstracheotomie	16	18



Ausgewählte Publikationen zum Schwerpunkt:

1.) F.J. Meyer, D. Lossnitzer, et al., Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 125-130

2.) F.J. Meyer, A.M. Schoene, M.M. Borst. Pathophysiological aspects of cardiopulmonary interaction. *Clin Nephrol* 2003; 60: S75-80

3.) F.J. Meyer, R. Ewert, et al., Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57:473-6

4.) F.J. Meyer, M.M. Borst MM, et al., Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001; 103:2153-8

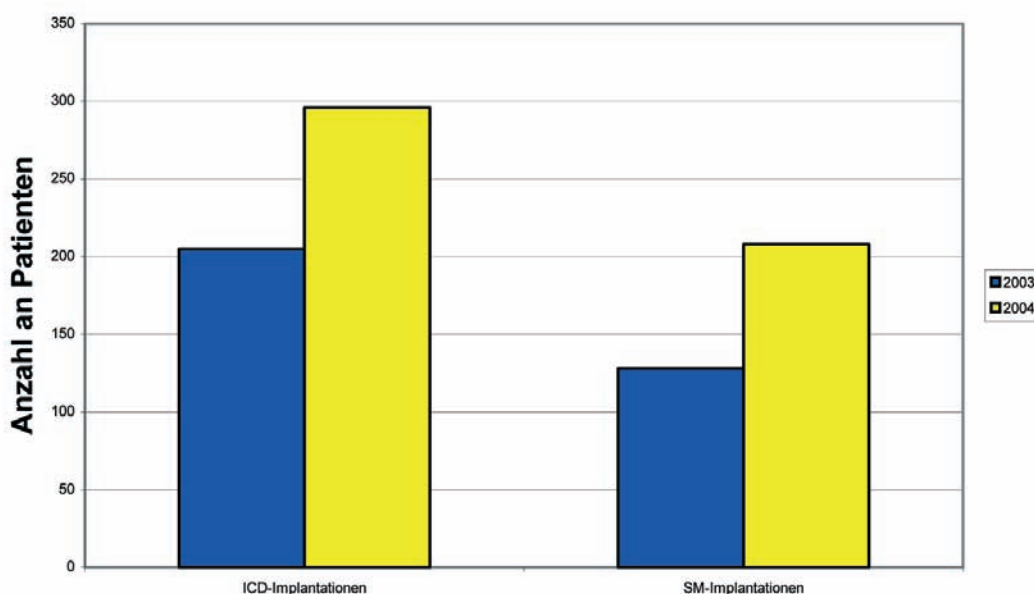
Nicht invasive Elektrophysiologie

Schrittmacher (SM) / implantierbare Kardioverter Defibrillatoren (ICD)

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Der Bereich nicht-invasive Elektrophysiologie umfasst die Therapie von bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen mittels Schrittmacher bzw. implantierbarer Kardioverter Defibrillatoren (ICD) sowie Aggregaten zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). In Zusammenarbeit mit der invasiven Elektrophysiologie erfolgt die Indikationsstellung und Diagnostik der Herzrhythmusstörungen. Die Implantation der Geräte erfolgte bisher in der herzchirurgischen Abteilung. Nach Implantation der Aggregate folgt in unserer SM/ICD/CRT Ambulanz ein Entlassungstest und die ambulante Nachsorge. Die Betreuung der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und intrakardialen Erregungsleitungsstörungen erfolgt in Zusammenarbeit mit der Herzinsuffizienzabteilung. Die ambulante Nachsorge der Patienten mit Implantation eines Aggregates zur kardialen Resynchronisationstherapie wird ebenfalls in der Ambulanz der Abteilung nicht-invasive Elektrophysiologie durchgeführt. Seit dem Umzug in die neue Medizinische Klinik (Juni 2004) stehen dazu bis zu vier Ambulanzräume zur Verfügung. Die Arbeitsgruppe nicht-invasive Elektrophysiologie setzt sich aus 2 Oberärzten (PD Dr. Rüdiger Becker, Prof. Feraydoon Niroomand), 6 Assistenzärzten (Dr. Alexander Bauer, Dr. Frederik Voss, Dr. Marcus Pirot, Dr. Christoph Karle, Dr. Slawomir Weretka, Dr. Edgar Zitron), 2 Schwestern (Rita Wilhelm, Sylvia Johanning) und 2 MTAs (4 MTAs (Jutta Ruf-Richter, Sonja Tran) zusammen.

Die Leistungszahlen der nicht-invasiven Elektrophysiologie sind in der folgenden Grafik dargestellt.

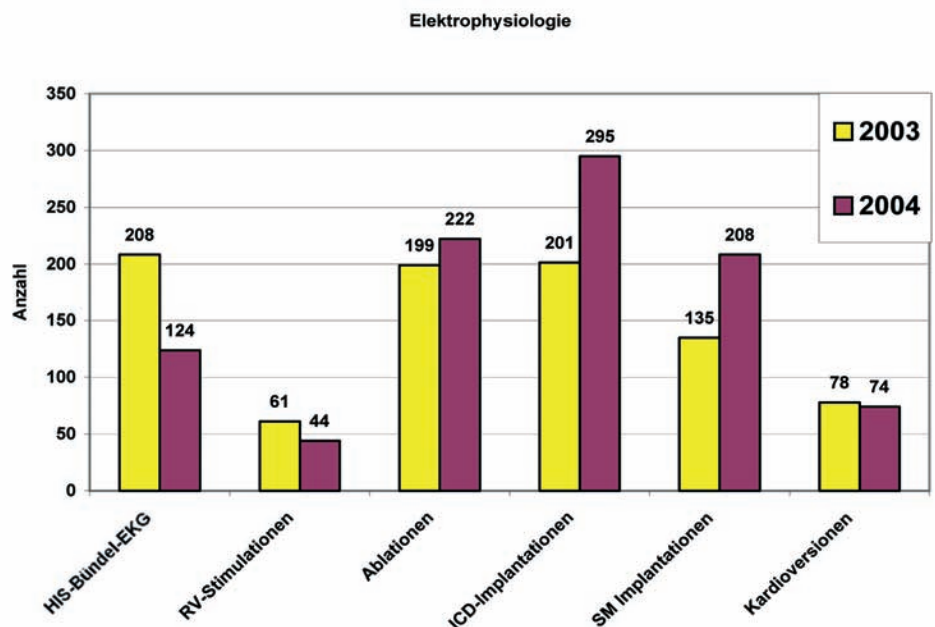




In der SM Ambulanz wurden im Jahr 2003 insgesamt 1235 Patienten und 2004 1305 Patienten behandelt. In der ICD Ambulanz wurden jeweils über 1000 Patienten in beiden Jahren nachgesorgt. Neben den einfachen Nachsorgeuntersuchungen führten wir ferner bei 278 (2003) bzw. 332 Patienten ICD-Testungen mit Induktion von Kammerflimmern durch. Seit dem Jahr 2004 werden auch elektrische Kardioversionen als Leistung durch die nicht-invasiven Elektrophysiologie erbracht. Ein Großteil der elektrischen Kardioversionen erfolgte aufgrund von Vorhofflimmern (154 Patienten).

Im Bereich Schrittmacher und Defibrillatoren werden Patienten neuerdings auch mit Aggregaten versorgt, die eine sogenannten „Home-Monitoring“-Funktion (Biotronik, Berlin) besitzen. Über eine sogenannten „Cardio-Messenger“ werden per Funkübertragung täglich die wichtigsten technischen Daten des Aggregats in ein Zentrum übermittelt und von dort an die diensthabenden Ärzte der Herzrhythmusgruppe unserer Klinik weitergegeben. Durch die regelmäßige Datenübermittlung verspricht man sich eine frühzeitige Erkennung technische Defekte oder inadäquater Therapien. Seit Ende 2004 steht die Home-Monitoring Funktion auch für Geräte der kardialen Resynchronisationstherapie zur Verfügung.

Als weitere Neuerung im Bereich CRT kann über die Messung der thorakalen elektrischen Bioimpedanz der Flüssigkeitsgehalt der Lunge abgeschätzt werden (Medtronic InSync Sentry). In einer prospektiven Studie soll untersucht werden, ob durch Einsatz dieser Aggregate eine Hospitalisation der Patienten verhindert werden kann.

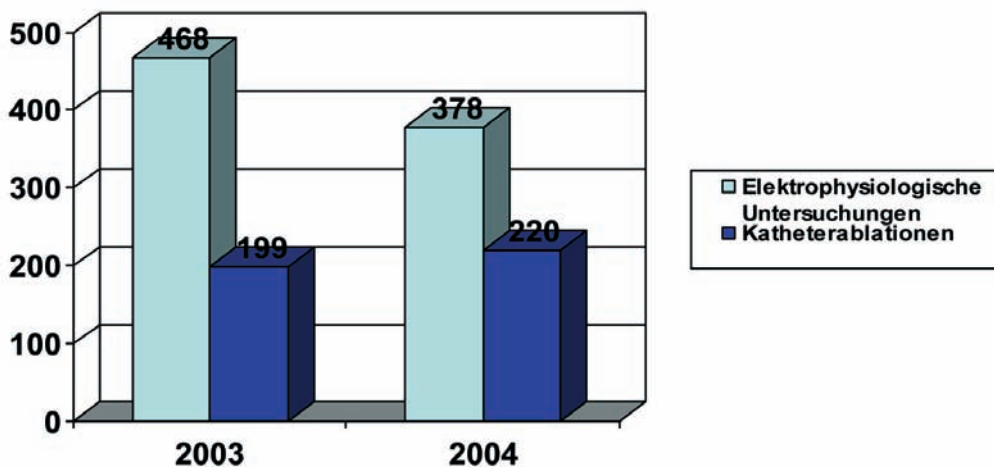


Invasive Elektrophysiologie

Die invasive Elektrophysiologie umfasst die Diagnostik und Therapie sämtlicher Herzrhythmusstörungen im Jugend- und Erwachsenenalter mittels elektrophysiologischer Untersuchung und Katheterablation („Verödung“). Seit dem Umzug in die neue Medizinische Klinik (Juni 2004) steht dazu ein spezielles Herzkatheterlabor zur Verfügung, das mit einer biplanen Herzkatheteranlage und hochmodernen Navigations- und Mappingsystemen (EnSite 3000™ und EnSite NavX™) ausgestattet ist.

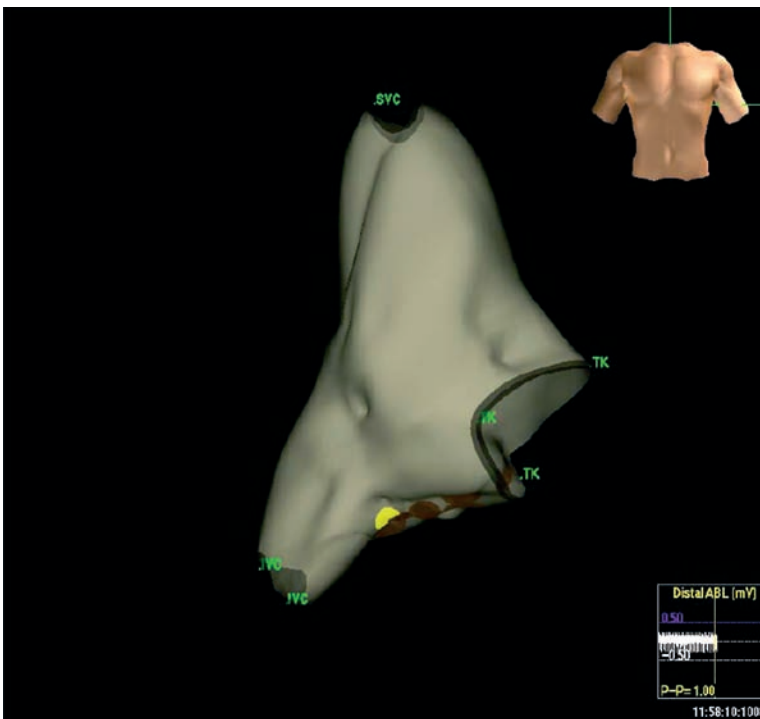
Die Arbeitsgruppe invasive Elektrophysiologie setzt sich aus 2 Oberärzten (PD Dr. Rüdiger Becker, Prof. Fe-raydoon Niroomand), 3 Assistenzärzten (Dr. Alexander Bauer, Dr. Frederik Voss, Dr. Marcus Pirot) und 4 MTAs (Inna Schander, Madlen Altmann, Adelina Fix, Korinna Röder) zusammen.

Die Leistungszahlen des elektrophysiologischen Labors sind in der folgenden Grafik dargestellt.

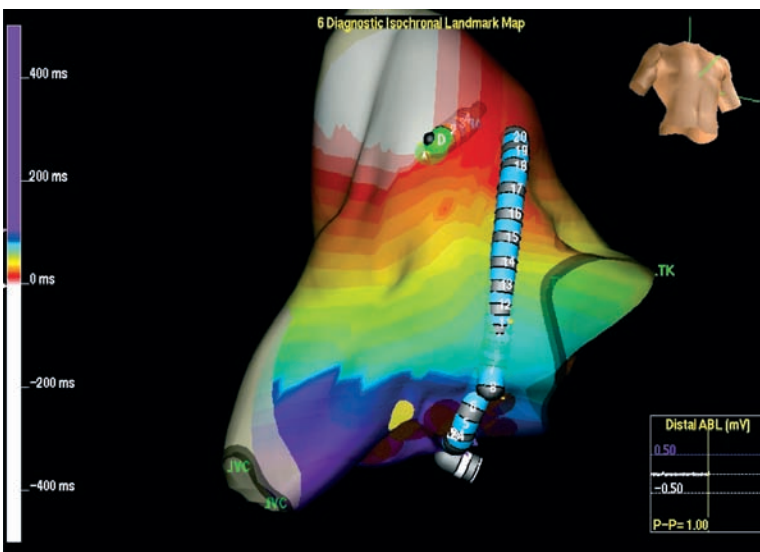


Mit Hilfe moderner Navigations- und Mappingsysteme lassen sich die Katheter bei der elektrophysiologischen Untersuchung millimetergenau steuern und kann die Anatomie des Herzens originalgetreu rekonstruiert werden (Beispiel 1). Zusätzlich können Computertomographie(CT)- oder Magnetresonanztomographie(MRT)-Bilder des Herzens in das System eingespeist werden. Darüber hinaus lässt sich die elektrische Aktivierung bei Herzrhythmusstörungen direkt nachvollziehen (Beispiel 2), wodurch die Katheterablation entscheidend erleichtert wird. Solche Navigations- und Mappingsysteme tragen entscheidend dazu bei, dass heute auch atypisches Vorhofflattern, atriale Tachykardien, Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien erfolgreich durch Katheterablation behandelt werden können.

Die Anschaffung eines weiteren Navigations- und Mappingsystems (CARTO XP) ist geplant. Weiterhin soll die Kryoablation („Vereisung“) als Alternative zur Radiofrequenzablation eingeführt werden. Der Vorteil dieser Technologie liegt insbesondere darin, dass das Risiko eines unerwünschten AV-Blocks mit Herzschrittmacherbedürftigkeit bei der Ablation von AV-Knoten-Tachykardien und septalen akzessorischen Bahnen (WPW-Syndrom) weiter gesenkt werden kann.



Beispiel 1: Anatomische Rekonstruktion des rechten Vorhofs bei der Ablation von Vorhofflattern. TK=Trikuspidalklappe, SVC=obere Hohlvene, IVC=untere Hohlvene



Beispiel 2: Elektrisches Aktivierungsmuster des rechten Vorhofs während der Katheterablation von typischem Vorhofflattern

Lehre

Heicumed Kardiologie

Das Heidelberger Curriculum Medicinale – HEICUMED – steht für einen innovativen Ansatz, Studenten der Medizin während ihrer klinischen Semester auf ihre Arbeit als zukünftige Ärzte vorzubereiten. Abstraktes Wissen wird durch praxisnahes und interdisziplinäres Arbeiten ergänzt.

Leitsymptomvorlesungen

Das HEICUMED Inneren Medizin setzt sich zusammen aus den Leitsymptomvorlesungen, in denen gemäß dem Leitsymptom z.B. Dyspnoe von den jeweiligen Abteilungen mögliche Ursachen abgehandelt werden:

Kardiologie: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Klappen-
vitien; **Pneumologie:** Asthma bronchiale, chronisch
obstruktive Bronchitis, Pneumonie, Lungenembolie;
Sportmedizin: Spiroergometrie zur Abklärung der
Dyspnoe.

In den Leitsymptomvorlesungen wird differentialdiag-
nostisches Wissen interdisziplinär vermittelt.

Kardiologie Modul

Im 2-Wochen-Takt rotieren die Studenten durch die
Hauptfächer der Inneren Medizin: Kardiologie, Endo-
krinologie, Allgemein Klinische und Psychosomatische
Medizin, Nephrologie, Gastroenterologie und Häma-
bzw. Rheumatologie. In den Modulen werden sowohl
praktische als auch theoretische Kenntnisse vermittelt
und vertieft.

Auf der folgenden Seite finden Sie das Modul Kardiologie.

Hier werden in Seminaren mit jeweils 30 Studenten
prüfungs- und Wissenscatalog-relevante Themen erar-
beitet. Es wird besonderer Augenmerk auf die Interak-
tion zwischen Dozent und Studenten gelegt.

Bereits erworbenes Wissen können die Studenten
in Kleingruppenarbeiten anhand von Postern vertie-
fen und mit Hilfe des Dozenten auch gegebenenfalls
erweitern.

Für die praktischen Fähigkeiten gibt es in jeder Woche
einen so genannten Skills-Lab-Tag, an dem der Stu-
dent die Möglichkeit hat, z.B. an seinen Mitstudenten
ein EKG an zu legen und es auch zu befunden, eine
Spirometrie durchzuführen. Die Studenten können sich
gegenseitig echokardiographisch oder dopplersono-
graphisch untersuchen. All dies unter Anleitung eines
in dem jeweiligen Fachgebiet erfahrenen Dozenten.

Lehrleistung:

WS 2003-2004: 580 Semesterstunden

SS 2004: 680 Semesterstunden

Kardiologie Modul

1. Woche

Montag	Herzinsuffizienz Kardiomyopathie -Diagnostik -Therapie	09:15-12:15
Dienstag	Poster: Pleuraerguß ACS Asthma	10:15-12:15
Mittwoch	EKG Grundlagen, Basisanalyse, Befunderstellung	10:15-12:15
Donnerstag	Skills-Lab: EKG-Ableitung Klin. Untersuchung von Herz, Lunge und Gefäßen	10:15-12:15
Freitag	EKG Befundinterpretation (Vorstellung typischer patholog. Befunde, Eigene Befunderstellung unter Anleitung	10:15-12:15

2. Woche

Montag	Angiologie PAVK, Venenerkrankungen, Vaskulitiden Klappenvitien, Endokarditis	09:15-12:15
Dienstag	Poster: Synkope Herzinsuffizienz Lungenarterienembolie	10:15-12:15
Mittwoch	Pneumologie Lungenfibrose Tbc	10:15-12:15
Donnerstag	Skills-Lab: Echokardiographie Lungenfunktionsdiagnostik	10:15-12:15
Freitag	DD von Lungen- erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung bildgebender Verfahren Klinische Pharmakologie: medikamentöse Behandlung	10:15-12:15

Problemorientiertes Lernen POL

Hierbei handelt es sich um eine problemorientierte Lerngruppe, die unter Supervision eines Tutors (Dozenten) Lernziele anhand konkreter klinischer Fallvorgaben erarbeitet. Neben dem klassischen Wissenserwerb, dem Üben klinischen und pragmatischen Denkens geht es hier vor allem auch um die Erarbeitung eigener Problemlösungsstrategien. In Kleingruppen werden Wissensinhalte interaktiv anhand eines konkreten Problems, eines Leitsymptoms oder einer Patientenfallgeschichte erarbeitet. Innerhalb der Gruppe werden Informationen zusammengetragen, Bewertungen der Fälle vorgenommen und Therapieentscheidungen begründet. POL bedeutet also fächerübergreifendes Lernen, es richtet sich an Themen und Problemen statt einzelnen Fächern und Diagnosen aus.

Die Bearbeitung des Falles erfolgt unter Beachtung der klassischen 7 Schritte der POL-Methodik:

1. Informationsaufnahme / Begriffserklärung
2. Problemdefinition: den Ausgangs- und Endpunkt der Bearbeitung ins Bewusstsein rufen
3. Brainstorming / Hypothesenregenerierung: Aktivierung und Vernetzung des Vorwissens, Bewusstsein über Fallverständnis (Protokollierung der Beiträge)
4. Zusammenfassung und systematische Ordnung: Diskussion, Prüfung, Ordnung der gesammelten Hypothesen
5. Lernziele erstellen: Auftauchende Wissenslücken und problematische Punkte in der Diskussionsphase werden gesammelt und daraus Lernziele formuliert.
6. Studium: Quellensuche, Beantwortung der Lernziele
7. Präsentation: Beim zweiten Treffen erfolgt zunächst noch einmal die Problemdefinition, dann wird das Gefundene und Erarbeitete besprochen: Ziel ist eine erneute Diskussion über die Themen, die beim ersten Mal mangels Wissen nicht ausreichend besprochen wurden – Abschluss und Lösung des Falles.

Medi-KIT – Kommunikations- und Interaktionstraining für MedizinstudentInnen

Das Medi-KIT ist ein Kommunikations- und Interaktionstraining mit standardisierten Patienten, das heißt (Laien-)Schauspielern, die eine Patientengeschichte einstudiert haben. Dieses Training soll es den Studenten ermöglichen, Gesprächsführung in schwierigen Situationen zu üben, um eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung herzustellen. Diese Gespräche werden per Video aufgezeichnet, so dass die Studenten die Möglichkeit haben, ihr eigenes Kommunikationsverhalten zu beobachten, aus ihren Fehlern zu lernen und für den Einsatz am Patienten besser vorbereitet zu sein. Die StudentInnen sollen die Fähigkeit erwerben, durch ihre Anamneseerhebung eine angemessene Information über eine Patientengeschichte zu erlangen und so den Diagnostik- und Behandlungsprozess effektiver gestalten zu können.

Das Training wird durch einen erfahrenen Dozenten supervisiert, die einzelnen Studenten sind angehalten sich gegenseitig Feedback zu geben, was wiederum die Teamfähigkeit des einzelnen trainiert.

Computer-based-Training CBT

Durch den Einsatz verschiedener computer-unterstützter Systeme, Methoden und Multimedia-Technologien können komplexe medizinische Sachverhalte multimedial dargestellt und unterschiedliche Lernstrategien unterstützt werden, die ein zeit- und ortsunabhängiges sowie individuelles und flexibles Lernen ermöglichen sollen.

CAMPUS- so heißt ein Lernprogramm, das multimedial aufbereitete medizinische Fälle aus dem Klinikalltag der Inneren Medizin am Computer bereitstellt. Die Studenten müssen Untersuchungen durchführen, Diagnose- und Therapieentscheidungen treffen. Hierbei ist die Menge der zu wählenden Möglichkeiten nicht eingeschränkt. Zur Lernkontrolle können Fragen zu den Fällen interaktiv beantwortet werden.

Fortbildungsveranstaltungen Abteilung Innere III – Kardiologie

Im fast schon unüberschaubaren Markt der ärztlichen Fortbildungen möchten wir ein Forum an der Universität Heidelberg schaffen, auf dem in komprimierter Form – interdisziplinär und symptomorientiert – ein intensiver Wissens- und vor allem Erfahrungsaustausch zu allen praxisrelevanten Themen der Medizin gepflegt wird. Hierbei ist es uns ein besonderes Anliegen, dass dieses Format der Fortbildung die Expertise des niedergelassenen Kollegen ebenso integriert wie die des Kollegen an der Universitätsklinik. Denn nur so kommen wir langfristig in ein konstruktives Gespräch, das uns ein Lernen voneinander ermöglicht,

die Kommunikation zwischen den verschiedenen Sektoren unseres Gesundheitswesens erleichtert und letztlich die Versorgung unserer Patienten verbessert. Die unten stehende Tabelle zeigt Ihnen eine Auswahl der durchgeführten regionalen und überregionalen Fortbildungen unserer Abteilung 2003 und 2004. Ein ganz neues Format – Medizin für die Praxis – wurde im März 2005 gestartet. In dieser Fortbildungsserie, die jedes Jahr mit einer Frühlingstagung und einer Adventstagung durchgeführt wird, soll insbesondere die Kommunikation mit den niedergelassenen Hausärzten verbessern.

Titel	Thema	Datum	Projektleiter	CME Punkte/ Zertifizierung
Antikoagulation Gegenwart und Zukunft		05.02.03	J. Kreuzer	Zertifizierung LÄK
Kardiovaskuläre Hotline		12.02.03	W. Schöls	3 CME Punkte
8. Rhythmologischer Workshop	Herzschrittmacher, implantierbare Defibrillatoren und Katheterablation: Aktuelle Studienergebnisse und Fazit für klinische Praxis	09.04.03	W. Schöls	3 Punkte LÄK
1. Heidelberger Herzdialog	Neue Leitlinien der DGK zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung	04.06.03	E. Giannitsis	
Neue Entwicklungen und Therapiekonzepte in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes		01.10.03	H. Kücherer	3 CME Punkte
27. Herbsttagung der DGK in Münster	Innovation und medizinische Standards in der Kardiologie	16.-18.10.03	H.A. Katus, HD G. Breithardt, Münster J.Kreuzer, HD W. Schöls, HD	
Herztransplantation-Symposium 2003	State of the Art Herztransplantation und terminale Herzinsuffizienz	5./6.12.03	T.J. Dengler	9 CME Punkte
9. Rhythmologischer Workshop	Therapeutische Optionen bei Vorhofflimmern: Aktuelle Studienergebnisse	10.12.03	W. Schöls	4 Punkte LÄK
Herz und Gourmet	Aktuelles aus dem HK, Interventionelle Behandlung des Vorhofflimmerns, Strategien zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie, Strategien zur Behandlung der Herzinsuffizienz	25.03.04	H. Kücherer	
Ein neuer Aufbruch zur Behandlung des Vorhofflimmerns		24.03.04	W. Schöls	3 CME Punkte
Herzinsuffizienz – eine verkannte Gefahr ?	Pathophysiologie, Diagnostik und aktuelle Therapiestandards bei Herzinsuffizienz	25.10., 30.10. und 27.11.04	A. Rempis	8 CME Punkte
2. Herzdialog	Leitlinien der DGK zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms mit ST-Streckenhebung	16.06.04	E. Giannitsis	
10. Rhythmologischer Workshop	Was gibt es neues in der Rhythmologie?	30.06.04	W. Schöls	4 Punkte LÄK
Symposium „Brennpunkte der kardiovaskulären Forschung“	Diskussion und intensiver wissenschaftlicher Austausch	10. + 11.09.04	T.J. Dengler W. Schöls H.A. Katus	12 CME Punkte
Kardiologie aktuell	Der akute Myokardinfarkt im Fokus	06.10.04	H. Kücherer E. Giannitsis	3 Punkte LÄK
11. Rhythmologischer Workshop	Typische Probleme bei der Nachsorge von Ablationen bei ICD-bzw. Schrittmacherpatienten	24.11.04	W. Schöls	4 Punkte LÄK
Neues aus dem Herzkatheter		08.12.04	H. Kücherer C. Tiefenbacher	3 Punkte LÄK

Förderverein „Freunde und Förderer der Kardiologie Heidelberg e.V.“

In Zeiten schwindender öffentlicher Gelder sind auch universitäre Abteilungen immer mehr auf finanzielle Unterstützung durch Spenden und sonstigen Zuwendungen angewiesen, um den angestrebten Standard in Klinik und Wissenschaft halten und wichtige Innovationen in der Versorgung unserer Patienten entwickeln zu können.

Zu diesem Zwecke wurde ausgehend von der Abteilung Innere 3 – Kardiologie Mitte 2004 der Förderverein „Freunde und Förderer der Kardiologie Heidelberg e.V.“ gegründet.

Optimale Krankenversorgung durch Krankheitspfade – ganzheitliche Medizin

Rasche + kompetente Behandlung sowie genauere Diagnosen verbessern die Prognose und reduzieren das Risiko unserer Patienten: Deshalb führen wir kontinuierlich neue Verfahren, z.B. in der Herzkatheterdiagnostik und –intervention ein. Modernste Ausstattung ermöglicht uns, diese Ziele zu verwirklichen. Aktuell arbeiten wir an neuen Methoden für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Herzinfarkten sowie an integrierten Versorgungswegen unserer Patienten. Eine angenehme Umgebung trägt im Krankenhaus zur raschen Genesung bei oder baut Stress und Ängste unserer stark belasteten Patienten in Ambulanz und Funktionsabteilungen ab. Ihre Hilfe erlaubt es, unsere Ambulanzen und Stationen möglichst patientenfreundlich zu gestalten.

Internationale Spitzenforschung

Mit unserer Forschung wollen wir Krankheiten besser verstehen, schnellere Diagnosen stellen und Therapien entwickeln, die Leben retten und Leiden lindern. In Zeiten fehlender öffentlicher Forschungsförderung brauchen wir private Spenden, um neue Laborgeräte anzuschaffen, Wissenschaftler zu beschäftigen und modernste Untersuchungen bei Patienten vorzunehmen.

Information unserer Patienten / Öffentlichkeitsarbeit
Ausführliche Information unserer Patienten und der Bevölkerung erhöht das Verständnis bei Erkrankungen und Behandlungen, fördert die Heilung und verbessert die Prognose. Ihre Spende hilft uns, reichhaltiges Informationsmaterial zu Aufklärung und Prävention zu erstellen und Seminare abzuhalten, erlaubt uns den Aufbau eines Internetportals und unterstützt Selbsthilfegruppen unserer Patienten.

Aus-/Weiterbildung von Ärzteschaft und Krankenpflege

Optimale Krankenversorgung bedarf ständiger Fortbildung unseres ärztlichen und pflegerischen Personals. Durch Ihre Unterstützung können sich unsere Ärzte



und Pflgeteams durch den Besuch von Seminaren und Kongressen oder durch Ausbildungsaufenthalte an anderen Kliniken weiter qualifizieren.

Alle Interessierten sind herzlich eingeladen, uns bei dem Erreichen unserer Ziele und Vorhaben zu unterstützen. Auf Wunsch organisieren wir gerne eine persönliche Führung in einem Bereich besonderen Interesses. Unterstützung ist möglich durch

Geldspende: Gerne können Sie eine Überweisung auf unser untenstehendes Konto durchführen. Selbstverständlich erhalten Sie umgehend eine steuerlich absetzbare Spendenbescheinigung. Bitte geben Sie als Überweisungsvermerk Ihre vollständige Anschrift an, damit wir Ihnen umgehend Ihre Spendenbescheinigung zusenden können.

Testamentarische Spende: Mit Zuwendungen, die Sie uns durch ihren Nachlass vermachen, tragen Sie bedeutend zur Lebensqualität zukünftiger Generationen bei.

Wie können Sie uns unterstützen ?

Für X € – jeder Betrag ist uns herzlich willkommen
 50 € kann für einen Patienten ein wichtiger Test im Forschungslabor durchgeführt werden
 500 € kann Informationsmaterial für Patienten gedruckt werden
 2000 € kann ein Arzt oder eine Pflegekraft eine Fortbildung / Kongress besuchen
 25.000 € kann ein Forschungsaufenthalt eines Mitarbeiters finanziert werden
 250.000 € können wir modernste Geräte für Klinik oder Wissenschaft anschaffen

Spendenkonto „Verein der Freunde und Förderer der Kardiologie Heidelberg“:

Sparkasse Heidelberg, BLZ 672 500 20, Konto-Nr. 9042482
 Bitte geben Sie auf der Überweisung Ihre genaue Anschrift an, damit wir Ihnen eine Spendenbescheinigung zusenden können.

Kontakt:

Verein der Freunde und Förderer der Kardiologie Heidelberg e.V.
 Sekretariat Frau Ramona Weser
 Medizinische Universitätsklinik – Kardiologie
 Im Neuenheimer Feld 410
 Telefon: 06221 / 56-8676

Forschung

Forschungsschwerpunkte

Die Abteilung Innere Medizin III des Universitätsklinikum Heidelberg ist in klinischer, klinisch-experimenteller und grundlagen-orientierter Herz-Kreislauf-Forschung national und international stark verankert. In all diesen Bereichen ist unsere Klinik bestrebt, durch innovative Wissenschaft kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur besser zu verstehen, sondern auch neue Therapieansätze für die betroffenen Patienten zu entwickeln.

Klinische Forschung

In unseren klinisch orientierten Forschungsbestrebungen versuchen wir, unseren in Studien registrierten Patienten neue diagnostische und therapeutische Verfahren in kontrollierter und medizinisch optimal überwachter Weise umgehend zugänglich zu machen. So werden durch unseren klinischen Forschungsbereich derzeit zahlreiche internationale Studien koordiniert, in denen insbesondere neue Verfahren zur Diagnose und Therapie des Herzinfarktes, von Herzmuskelerkrankungen, Herzschwäche und Blutgefäßerkrankungen sowie auch von Lungenerkrankungen überprüft werden.

Im klinisch-experimentellen Bereich arbeiten wir intensiv an der Entwicklung neuer, nicht-belastender, bildgebender Verfahren wie die Magnetresonanztomographie und die Kontrast-Echokardiographie mit 3-D Rekonstruktion. Diese Verfahren sollten es uns in der Zukunft ermöglichen, Herzkreislauferkrankungen früher und rechtzeitig zu erkennen.

Grundlagenforschung

Unsere Grundlagenforschung zielt ebenfalls auf die Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungskonzepte von Herz- und Blutgefäßerkrankungen ab. Dazu versuchen wir zunächst grundlegende Fragen der Entstehung von Erkrankungen des Herzens in kultivierten Zellen und in Tiermodellen zu beantworten. Unser besonderes Interesse gilt hierbei der Identifizierung von krankheitsverursachenden und -modulierenden Ergbutveränderungen sowie der Entschlüsselung von Netzwerken von Körpereiwießen, die in ihrem gestörtem Zusammenspiel zum Ausbruch der jeweiligen Herzkreislauferkrankung führen. Die Identifizierung dieser Netzwerkverbindungen stellt die Grundlage für die Entwicklung gezielterer Therapieverfahren dar. In Zusammenarbeit mit Partnern der Industrie versuchen wir schnellstmöglich unsere neuartigen Entdeckungen unmittelbar in verbesserte Diagnose- und Therapieverfahren umzusetzen.

Unsere Abteilung hat in den letzten Jahren eine führende Rolle bei der Erforschung erbgutbedingter Ursachen von Herzkreislauf-Erkrankungen übernommen und koordiniert derzeit deutschlandweit alle im Nationalen Genom Forschungs Netz (NGFN) vereinten Exzellenz-Zentren der Herzkreislaufforschung. Unsere Wissenschaftler und Ärzte beschäftigen sich hierbei u.a. eingehend mit der Erforschung genetischer Ursachen von Herzmuskelerkrankungen, der Herzschwäche sowie des Lungenbluthochdrucks. Hierbei werden zum einen Patienten mit entsprechenden Erkrankungen in groß angelegten Studien-Populationen eingehend charakterisiert und deren Erbgut auf kleinste Veränderungen hin untersucht. Parallel werden die grundlegenden Mechanismen der jeweiligen Erkrankungen in unseren Forschungs-Laboratorien in Herz- und Blutgefäßzellen sowie in Tiermodellen untersucht und neue Therapieformen getestet.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt (klinisch und experimentell) ist die Transplantationsmedizin. Zudem beschäftigt sich unsere Klinik auch eingehend mit der Entstehung und Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Im Rahmen von nationalen und internationalen Studien werden hierbei innovative apparative und nicht-apparative Behandlungskonzepte zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen untersucht.

Desweiteren arbeiten zahlreiche Forschergruppen unserer Abteilung an der Aufklärung genetischer Ursachen von Herzrhythmusstörungen sowie der Entwicklung neuer experimenteller Behandlungsstrategien.

In einem weiteren grundlagenorientierten Forschungsschwerpunkt versuchen wir die molekularen Ursachen von Blutgefäß- und Herzverkalkungen aufzuzeigen, um neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren.

Schließlich werden neue Verfahren getestet, um eine Gentherapie an Herzen und in den Gefäßen zu ermöglichen. Hierzu werden moderne ultraschallgestützte Applikationsformen getestet.

Nachfolgend erhalten Sie eine Übersicht über die Themenschwerpunkte und Zusammensetzung der klinischen und experimentellen Forschergruppen unserer Abteilung sowie der im Berichtszeitraum erhaltenen Forschungspreise und eingeworbener Drittmittel.

Darstellung Arbeitsgruppen mit Top Ten Publikationen

Arbeitsgruppe Dr. A. Bauer

Gentherapie kardialer Arrhythmien/ G Protein signaling/ Pathophysiologie von Arrhythmien

Arbeitsgruppenleiter

Dr. Alexander Bauer

Tel: 06221 5638672,

Email: alexander_bauer@med.uni-heidelberg.de

Mitarbeiter

Dr. Alexander Bauer (Arbeitsgruppenleiter)

Patricia Kraft Tel.: 06221 5638880

K. Sun, Martin Koch, Özgür Aydin



Ziele

Herzrhythmusstörungen stellen ein häufiges klinisches Problem in der Kardiologie dar. Der plötzliche Herztod infolge maligner Arrhythmien ist immer noch eine der häufigsten Todesursachen in westlichen Ländern. In den letzten Jahren wird die pharmakologische Therapie verstärkt durch invasive Verfahren ersetzt. Aufgrund proarrhythmischer Effekte der Antiarrhythmika steht bei bestimmten kardialen Erkrankungen, wie z.B. der Herzinsuffizienz, nur noch Amiodaron zur Verfügung. Gerade der Patient mit symptomatischer Herzinsuffizienz neigt jedoch zu ventrikulären, wie auch atrialen Arrhythmien. In der Therapie und Prophylaxe von ventrikulären Arrhythmien hat sich daher der implantierbare Kardioverter Defibrillator durchgesetzt. Diese Therapieform ist jedoch teuer und zum Teil können katastrophale Nebenwirkungen auftreten. Für das Vorhofflimmern bleibt momentan als ultima ratio, nach Ausschöpfung aller pharmakologischen Therapien, lediglich eine AV-Knotenablation mit Implantation eines Schrittmachers übrig. Die Gentherapie von Arrhythmien stellt möglicherweise eine Alternative dar. Ziel unserer Bemühungen ist es gentherapeutische Ansätze im Tiermodell zu unter-

suchen. Als Herzinsuffizienzmodell steht ein Tachykardiomyopathie-Modell beim Schwein zur Verfügung. Dieses wurde von der Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Johns Hopkins University in Baltimore (PI: Prof. JK Donahue) entwickelt.

Durch adenoviralen Gentransfer eines Konstruktes, das für die inhibitorische Untereinheit des G-Proteins kodiert, konnte bei Schweinen mit Vorhofflimmern und einer symptomatischen Herzinsuffizienz erstmalig eine erfolgreiche AV-Knotenmodulation erreicht werden. Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe besteht in der Optimierung der Therapie und weiteren Untersuchungen zum besseren Verständnis des komplexen G-Protein Signalings im AV-Knoten.

Weitere Projekte befassen sich mit gentherapeutischen Ansätzen, durch die eine Unterdrückung des strukturellen Remodelings bei Vorhofflimmern herbeigeführt werden kann. Sowohl das strukturelle, wie auch das elektrische Remodeling der Vorhöfe wird verantwortlich gemacht für die Chronifizierung von Vorhofflimmern.

Weiter ist der Einfluss des G Protein Signaling auf die Entstehung von kardialen Arrhythmien bisher wenig untersucht. In der Zellkultur, wie auch in vivo soll der Zusammenhang zwischen dem G-Protein Signaling und der Entstehung von Arrhythmien untersucht werden.

Methodik

Zellkultur, Klonierungsarbeiten, Western-Blot, PCR, Virologie, Adenylyl Zyklase Assays, Immunhistochemie (z.B. Tunel Färbungen), Gängige Techniken der invasiven Elektrophysiologie (z.B. Ablation, SM-Implantation)

Publikationen

- 1.) Bauer A, McDonald A, Peller L, Rade JJ, Miller JM, Heldman AW, Marban-E, Donahue JK. Heart rate control in chronic atrial fibrillation after atrioventricular nodal gene therapy. *Circulation* 2004;110(19):3115-20
- 2.) Bauer A, McDonald A, Donahue JK. Pathophysiological findings in a model of persistent atrial fibrillation and severe congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 764-770
- 3.) Bauer A; Donahue-JK, Becker R, Schreiner KD, Voss F; Senges JC, Kraft P; Kuebler W; Schoels W: Pro- and antiarrhythmic effects of fast cardiac pacing in dogs with acquired forms of the long QT syndrome. *Naunyn Schmiedeberg's Archiv* 2004, 369:447-54
- 4.) Bauer A; Becker R, Schreiner KD, Voss F; Senges JC, Kraft P; Kuebler W; Schoels W: Effects of Acute Ischemia, Early Extrabeads and Propafenone on Complex Activation Patterns and Safety Factor for Impulse Propagation in Intact and Ischemic Canine Hearts. *Life Science* 2003; 72:2751-67

5.) Becker R, Ruf-Richter J, Senges-Becker JC, Bauer A, Weretka S, Voss F, Katus HA, Schoels W. Patient alert in implantable cardioverter defibrillators: toy or tool? *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:95-8

6.) Schreiner KD, Voss F, Senges JC, Becker R, Kraft P, Bauer A, Kelemen K, Kuebler W, Vos MA, Schoels W. Tridimensional activation patterns of acquired torsade-de-pointes-tachycardias in dogs with chronic AV-block. *Basic Res Cardiol.* 2004;99:288-98

7.) Schreiner KD, Kelemen K, Zehelein J, Becker R, Senges JC, Bauer A, Voss F, Kraft P, Katus HA, Schoels W. Biventricular Hypertrophy in Dogs with Chronic AV-Block: Effects of Cyclosporine A on Morphology and Electrophysiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004

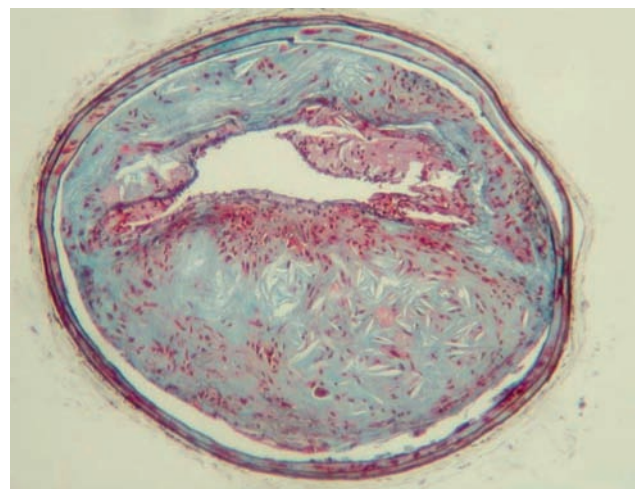
8.) Becker R, Melkumov M, Senges-Becker JC, Voss F, Bauer A, Michaelsen J, Weretka S, Niroomand F, Katus HA, Schoels W. Are electrophysiological studies needed prior to defibrillator implantation? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Aug;26(8):1715-21

9.) Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges-Becker JC, Voss F, Hilbel T, Niroomand F, Katus HA, Schoels W. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2003 Jul;98(4):259-66

Arbeitsgruppe Dr. Bea / Dr. Blessing / Dr. Preusch

Die Atherosklerose als die Hauptursache kardiovaskulärer Ereignisse ist eine Krankheit, bei der die Inflammation eine zentrale Bedeutung hat.

Mit Hilfe von Mausmodellen sowie mit Hilfe von Zellkulturmodellen werden in der Arbeitsgruppe Bea/Blessing/Preusch die Einflüsse von inflammatorischen Genen auf die Initiierung und Progression der Atherosklerose und die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung untersucht. Bei den Mausmodellen handelt es sich um die ApoE^{-/-} Maus sowie um die LDL^{-/-} Maus. Beide Mausmodelle entwickeln atherosklerotische Läsionen, die einen ähnlichen Phänotyp wie menschliche atherosklerotische Läsionen aufweisen. In der Zellkultur werden hauptsächlich Makrophagen verwendet, die eine tragende Rolle in den inflammatorischen Prozessen während der Atherogenese aufweisen.



Dabei handelt es sich um folgende Projekte:

- Einfluss des inflammatorischen Transkriptionsfaktors Egr-1 auf die Atherosklerose. Es wird hier durch Einkreuzung der Egr-1^{-/-} Maus in die Apo E^{-/-} Maus, sowie mit Knochenmarkstransplantation der LDL^{-/-} Maus mit Knochenmark der Egr-1^{-/-} Maus der Einfluss von Egr-1 auf die Atherogenese in vivo untersucht. Weiterhin werden in vitro Promotorregulationsstellen des Egr-1 Promotors in Hinblick auf inflammatorische Stimulatoren untersucht. Dieses Projekt wird ab 01.01.2005 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.
- Einfluss von verschiedenen anti-inflammatorischen Medikamenten auf die Plaquestabilität atherosklerotischer Läsionen in der ApoE^{-/-} Maus. Hier werden ACE-Inhibitoren, und AT-1 Blocker verwendet. Dieses Projekt wird mit Hilfe eines Juniorantrages gefördert. Weiterhin werden der Thrombininhibitor Ximelagatran und 3-Deazaadenosin verwendet. Diese Projekte werden mit Hilfe von Drittmitteln aus der Industrie durchgeführt.

- Einfluss der Makrophagenspezifischen Inhibierung des Glukokortikoidrezeptors auf die Atheroskroseinitiierung und –progression. Diese Fragestellung wird mit Hilfe der Knochenmarkstransplantation von Knochenmark aus Cre/lox Mäusen in LDL^{-/-} Mäusen untersucht.
- Einfluss der Zytokine aus der transforming growth factor b- (TGF-b)-Familie. Diese Familie beinhaltet eine der wichtigsten anti-inflammatorischen Zytokine innerhalb vaskulärer Prozesse, die einen Schutz gegen die Atheroskleroseentstehung und -progression darstellen können. Es werden in dieser Studie die o.g. Mausmodelle der ApoE^{-/-}, sowie LDL^{-/-} Maus verwendet. Ausserdem soll die Regulation atherosklerotischer Gene aus Peritonealmakrophagen der TGF-b^{-/-} Mäuse untersucht werden.
- Einfluss von Interleukinen auf die Genregulation atherosklerotischer Gene in Makrophagen. Interleukine stellen eine bedeutende Gruppe von Zytokinen dar, von denen sowohl pro- als auch anti-atherosklerotische Effekte beschrieben sind. Mit Hilfe von Luziferasereporterkonstrukten sollen die Promotoregulation und Genexpression wichtiger Gene untersucht werden, die in der Atherosklerose eine Rolle spielen.

Kollaborationen bestehen zu Prof N. Mackman, La Jolla, Ca, zu Prof. M.E. Rosenfeld, Seattle, WA, zu Prof. G. Schütz, DKFZ, Heidelberg und zu Prof. K. Unsicker, Institut für Neuroanatomie, Universität Heidelberg, Heidelberg.

Publikationen (Auswahl)

- 1.) E. Blessing, C.C. Kuo, T.M. Lin, L.A. Campbell, F. Bea, B. Chesebro, M.E. Rosenfeld. Foam cell formation inhibits replication of Chlamydia pneumoniae but does not attenuate Chlamydia pneumoniae induced secretion of pro-inflammatory cytokines. *Circulation* 2002;105:1976-1982
- 2.) E. Blessing, L.A. Campbell, M.E. Rosenfeld, C.C. Kuo. Chlamydia pneumoniae and hyperlipidemia are co-risk factors for atherosclerosis: infection prior to induction of hyperlipidemia does not accelerate development of atherosclerotic lesions in C57BL/6J mice. *Infect Immun.* 2002;70:5332-5334
- 3.) F. Seeger*, E. Blessing*, L. Gu, R. Bornhold, S. Denger, J. Kreuzer. Fibrinogen induces chemotactic activity in endothelial cells. *Acta Physiol Scand.* 2002;176:109-115
*Gleichberechtigte Erstautorenschaft
- 4.) F. Bea, E. Blessing, B. Bennett, M. Levitz, E.P. Wallace, M.E. Rosenfeld. Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in ApoE-deficient mice independently of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1832-1837
- 5.) F. Bea, E. Blessing, M.I. Shelley, J.M. Shultz, M.E. Rosenfeld. Simvastatin inhibits expression of tissue factor in advanced atherosclerotic lesions of apolipoprotein E deficient mice independent of lipid lowering: potential role of simvastatin-mediated inhibition of Egr-1 expression and activation. *Atherosclerosis* 2003;167:187-194.
- 6.) B.B. Chesebro, E. Blessing, C.C. Kuo, M.E. Rosenfeld, M. Puolakkainen, L.A. Campbell. Nitric oxide synthase plays a role in Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2003;60:170-174.
- 7.) F. Bea, E. Blessing, B.J. Bennett, C.C. Kuo, L.A. Campbell, J. Kreuzer M.E. Rosenfeld. Chronic inhibition of cyclooxygenase-2 does not alter plaque composition in a mouse model of advanced unstable atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2003;60:198-204
- 8.) E. Blessing, F. Bea, C.C. Kuo, L.A. Campbell, B. Chesebro, M.E. Rosenfeld. Lesion progression and plaque composition are not altered in older apo E^{-/-} mice lacking tumor necrosis factor- α receptor P55. *Atherosclerosis* 2004;176:227-232
- 9.) E. Blessing, L.A. Campbell, M.E. Rosenfeld, C.C. Kuo. Anti-chlamydial chemotherapy does not ameliorate the atherogenic effect of Chlamydia pneumoniae in the ApoE^{-/-} mouse model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005 (in press)
- 10.) F. Bea, J. Kreuzer, M. Preusch, S. Schaab, B. Isermann, M. Rosenfeld, H. Katus, E. Blessing. Melagatran Inhibits NF κ B and AP-1 Activation and Promotes Plaque Stability in Advanced Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E^{-/-} Mice. *Circulation* (submitted)

Arbeitsgruppe Dr. R. Bekerredjian

Organspezifischer Transport von Pharmaka und therapeutischen Vektoren durch Ultraschall gesteuerte Zerstörung von Mikrosphären

Gas gefüllte Mikrosphären haben sich in den letzten Jahren als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik bewährt. Ihre Kontrastmitteleigenschaft basiert auf die Fähigkeit bei spezifischen Resonanzfrequenzen zu oszillieren. Je nach Ultraschallenergie können die Oszillationen bis zur Zerstörung der Mikrosphären gesteigert werden. Wir haben diese Eigenschaft zu Nutzen gemacht, um Mikrosphären mit bioaktiven Substanzen zu beladen, diese intravenös in Ratten zu infundieren und mit Ultraschall in einem Zielorgan (z.B. Herz) zu zerstören (siehe Abbildung). Dies ermöglicht eine Transfektion des Zielorgans durch ein Transgen oder eine erhöhte Aufnahme von pharmakologischen Markern. Ziel dieses Projektes ist es, diese Methode durch einen interdisziplinären Ansatz weiterzuentwickeln, um zuletzt eine Implementierung in klinische Studien zu ermöglichen.

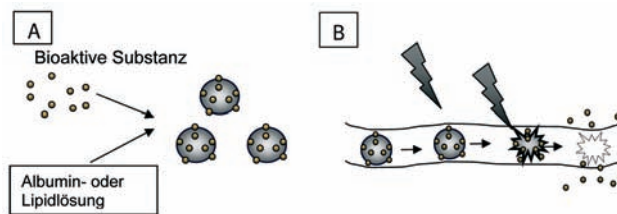


Abbildung: A: Gas gefüllte Mikrosphären werden hergestellt mit einer bioaktiven Substanz (gelb); dies führt zum Einbau in die Hülle der Mikrosphären. B: Nach intravenöser Applikation verteilen sich die Mikrosphären in den Kapillaren und können mit Ultraschall zerstört werden, so dass die transportierte Substanz in das umgebende Gewebe freigesetzt wird.

Folgende Zielsetzungen sind vorgesehen

1.) Durch eine Erhöhung der Transportkapazität der Mikrosphären für DNA ließe sich die Transfektionseffizienz steigern. Es sollen daher eine Vielzahl von Lipidkombinationen mit z.T. kationischen Charakteristika hergestellt werden, um die Transportkapazität der Mikrosphären und ihre physikalischen Eigenschaften *in vitro* und *in vivo* zu testen. Die Verwendung von DNA bindenden, kationischen Nanosphären zum Transport an Mikrosphären soll ebenfalls untersucht werden.

2.) In Kooperation mit der Technischen Pharmazie der LMU München sollen eine Vielzahl von Pharmaka untersucht werden, für die ein organspezifischer Transport wünschenswert wäre (z.B. Zytostatika für die Therapie solider Tumoren) und die entweder mit oder ohne Zusatz eines Lipids zur Herstellung Gas gefüllter Mikrosphären geeignet sind. Diese sollen dann bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften *in vitro* und *in vivo* getestet werden.

3. Die bisherigen Studien wurden mit einem klinischen Echokardiographie-Gerät durchgeführt, das für diese Anwendung wegen der geringen Bildauflösung im Kleintiermodell suboptimal ist. Ferner ist das Ultraschallfeld zweidimensional, so dass nur eine regionale Sonifizierung möglich ist. Es sollen daher Ultraschall-Transducer entwickelt werden, die mit unterschiedlichen Frequenzen (höhere Frequenz zur Visualisierung und niedrigere Frequenz zur Mikrosphärenzerstörung), sowie mit einem dreidimensionalen und formbaren Ultraschallfeld arbeiten können.

Publikationen

- 1.) Bekerredjian R, Behrens S, Ruef J, Dinjus E, Unger E, Baum M, Kuecherer HF. Potential of gold-bound microtubules as a new ultrasound contrast agent. *Ultrasound Med Biol* 2002;28(5):691-5.
- 2.) Bekerredjian R, Hansen A, Filusch A, Dubart AE, da Silva KGC, Hardt S, Korosoglou G, Kuecherer HF. Cyclic variation of myocardial signal intensity in real-time myocardial perfusion imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15(12):1425-31.
- 3.) Chen S, Shohet RV, Bekerredjian R, Frenkel P, Grayburn PA. Optimization of ultrasound parameters for cardiac gene delivery of adenoviral or plasmid deoxyribonucleic acid by ultrasound-targeted microbubble destruction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;16;42(2):301-8.
- 4.) Bekerredjian R, Chen S, Frenkel PA, Grayburn PA, Shohet RV. Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction Can Repeatedly Direct Highly Specific Plasmid Expression to the Heart. *Circulation.* 2003;108:1022-1026.
- 5.) Bekerredjian R, Shohet RV. Cardiovascular gene therapy: Angiogenesis and beyond. *Am J Med Sci* 2004;327(3):139-148.
- 6.) Bekerredjian R, Chen S, Pan W, Grayburn PA, Shohet RV. Effects of ultrasound targeted microbubble destruction on cardiac gene expression. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:539-543.
- 7.) Bekerredjian R, Chen S, Grayburn PA, Shohet RV. Augmentation of cardiac protein delivery using ultrasound targeted microbubble destruction. *Ultrasound Med Biol* 2004 (in press).
- 8.) Bekerredjian R, Grayburn PA, Shohet RV. Therapeutic applications of ultrasound contrast agents in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2004 (in press).

Förderung

BioFuture Nachwuchsförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (2005-2009).

Arbeitsgruppe PD Dr. T. J. Dengler

Kardiologisch – immunologisches Labor

Mitarbeiter:

PD Dr. Thomas J. Dengler (Laborleiter, Oberarzt der Klinik)

Dr. Roland Klingenberg (Assistenzarzt)

Dr. Christian Gleissner (Assistenzarzt)

Dr. Sultan Celik (Assistenzärztin)

Dr. Mathias Konstandin (Assistenzarzt)

Dr. Andreas Dösch (Assistenzarzt)

Dr. Vijay Shankar (wissenschaftl. Post-Doc)

Natascha Sommer, Nadine Wambsganss (MTA)

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte des Labors liegen im Bereich der Vaskulären Immunologie mit den folgenden Themenschwerpunkten:

- Lymphozyten-Endothel Interaktion und Transplantationsimmunologie
- Endothelzellbiologie, vaskuläre Progenitorzellen
- Immunologie der Atherosklerose und schweren Herzinsuffizienz

Lymphozyten-Endothel Interaktion:

Ausgehend von Befunden bei akuter und chronischer Abstoßung nach experimenteller und klinischer Herztransplantation entwickelt das Labor neue Erklärungsmodelle für die Aktivierung von T-Lymphozyten durch humane Gefäß-Endothelzellen. Besonderes Augenmerk gilt der Expression und Regulation neuartiger T-Zell-aktivierender Proteine (sog. Kostimulatoren) auf Endothelzellen wie z.B. ICOS-Ligand, CD137 oder Notch-Liganden, sowohl in vitro wie auch in Biopsien humaner Erkrankungen. Nachfolgend werden die zugrundeliegenden Mechanismen der Signalübertragung untersucht, die diesen Regulationsvorgängen zugrunde liegen und für die unterschiedliche Differenzierung von CD4 und CD8 T Lymphozyten verantwortlich sind. Hier wird versucht, die so gewonnenen Erkenntnisse zu diagnostischen und prognostischen Aussagen bei verschiedenen kardiologischen Erkrankungen zu nutzen.

Endothelzellbiologie / vaskuläre Progenitorzellen:

Die Interaktion zwischen Endothelzellen und Lymphozyten führt nicht allein zur Aktivierung der Immunzellen, auch die Endothelzellen selbst werden durch Stimulation verschiedenster spezifischer Rezeptoren durch diesen Zellkontakt verändert. Das Rezeptor-Ligandensystem LIGHT / TR2 / Lymphotoxinrezeptor (analog dem CD40 Ligand-System) spielt eine wichtige Rolle für die pro-inflammatorische und pro-thrombotische Aktivierung von Endothelzellen durch benachbarte Lymphozyten, ein Vorgang, der für Entzündungsvorgänge an der Gefäßwand während Herzmuskelentzündungen oder Transplantatabstossungen wichtig ist.

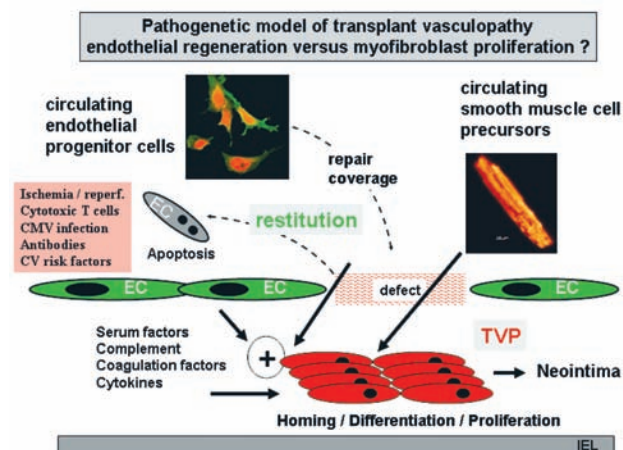
Die Endothelschicht von Blutgefäßen könnte alternativ auch als therapeutische Plattform genutzt werden: So kann die Stimulation von Endothelzellen durch (nach Gentherapie sezerniertes) Interleukin-10 die immunologischen Eigenschaften dieser Zellen so verändern, dass T-Zellen nicht mehr zu Wachstum und Differenzierung angeregt werden, sondern sich zu hemmenden – sog. regulatorischen – T-Zellen umwandeln. Für diese Arbeiten erhielt Herr Dr. Christian Gleissner 2004 den Forschungspreis der Internationalen Gesellschaft für Herz/Lungentransplantation (ISHLT). Ähnlich wie endotheliale Vorläuferzellen („Stammzellen“) Defekte der Blutgefäße nach z.B. Ballondilatation decken und abheilen können, könnte auch eine schützende Wirkung dieser zirkulierenden Endothel-Stammzellen für immunologisch vermittelte Schädigungen der Gefäßinnenwand bestehen. Im Bereich der Herztransplantation würde durch einen solchen – auch therapeutisch nutzbaren – Effekt zusätzlich die allogene Stimulation des Empfänger-Immunsystems durch das Endothel des Transplantates reduziert, wodurch Organabstossungen seltener werden sollten.

Immunologie der Atherosklerose und Herzinsuffizienz:

Für diese beiden kardiologischen Volkskrankheiten hat sich in den letzten Jahren das Immunsystem als wichtiger pathogenetischer Faktor herauskristallisiert. Insbesondere bei der Entwicklung der Atherosklerose (Gefäßverkalkung) spielen die Aktivierung von Lymphozyten und das Zusammenspiel mit Monozyten („Schaumzellen“) eine wichtige Rolle für die Entstehung von Plaques der Gefäßwand; auch die gefürchtete Plaqueruptur, die dem eigentlichen Herzinfarkt vorausgeht, scheint wesentlich durch Zellen des Immunsystems beeinflusst zu sein. Dies und die mögliche Beeinflussung dieser Vorgänge durch Zytokin-Hemmstoffe oder regulatorische T-Zellen wird aktuell im Rahmen eines Forschungsprojektes untersucht. Ähnlich wie bei der schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung hat auch die Herzinsuffizienz erhebliche Auswirkungen auf die Immunkompetenz dieser Patienten – allgemeine Entzündungsreaktionen (SIRS) oder gehäufte Infektionen sind die Folge. Mit hochspezialisierten immunologischen Methoden wird versucht, diese Immundefekte bei Herzinsuffizienz genau zu charakterisieren und mögliche prognostische oder therapeutische Verfahren daraus abzuleiten.

Methoden

Zellkultur, Primärkultur humaner Endothelzellen, T-Zell-Aktivierung, Zytotoxizitätstests, ELISA, Western Blot, Proteinreinigung, Antikörperproduktion, Durchflusszytometrie (FACS), Zell-Sorting, RT-PCR, quantitative PCR (Light Cycler), Mutationsanalyse, Transgene Expression von Proteinen in Endothelzellen durch Retroviren und Adenoviren, Tiermodelle: Herztransplantation, Aortentransplantation, Angiogenese.



Förderung (peer-review):

- 2004-05: International Society for Heart and Lung Transplantation Research Award, "Regulation of endothelial co-stimulation by IL-10", \$ 40.000
- 2003-06: Roche Organ Transplant Research Foundation, "Endothelial progenitor cells for protection against transplant vasculopathy" (project leader), € 200,000
- 2002-04: Career Development grant, Medical Faculty, Univ. of Heidelberg, "Modulation of endothelial T cell activation by IL-10", (project leader) € 60,000
- 2001-03: Research Grant, Medical Faculty, University of Heidelberg, "ICOS ligand on endothelial cells" (co-investigator) € 50,000
- 2001-04: Research Grant, German National Research Council, "Endothelial-specific cytotoxic T cells" (principal investigator) € 300,000

Publikationen (Auswahl)

- 1.) Klingenberg R, Gleissner C, Wambsganss N, Richter G, Giese T, Katus HA, Dengler TJ. Endothelial-cell dependent CD8+ T cell activation by human endothelial ICOSL. *Eur J Immunol (in press)*
- 2.) Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kübler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients. *Eur Heart J* 2002; 23:70-78
- 3.) Dengler TJ, Johnson DR, Pober JS. Human vascular endothelial cells stimulate a lower frequency of alloreactive CD8+ pre-CTL and induce less clonal expansion than matching B lymphoblastoid cells. *J Immunol* 2001;166:3846-3854
- 4.) Dengler TJ, Raftery MJ, Werle M, Zimmermann R, Kübler W, Schönrich G. Cytomegalovirus infection of vascular cells induces expression of pro-inflammatory adhesion molecules by paracrine action of secreted IL-1 β . *Transplantation* 2000;69:1160-1168
- 5.) Dengler TJ, Pober JS. Human vascular endothelial cells stimulate memory but not naive CD8+ T cells to differentiate into CTL retaining an early activation phenotype. *J Immunol* 2000; 164:5146-5155

Arbeitsgruppe Dr. N. Frey

Mitarbeiter:

Dr. med. Norbert Frey
 Dipl.-Biol. Claudia Rohr
 Dr. med. Mark Rosenberg
 cand. med. Christian Kuhn
 Dr. med. Mark Lüdde
 cand. med. Maike Knorr
 Dr. med. Derk Frank
 Dr. med. Matthias Lutz
 Ulrike Öhl
 Dr. rer. nat. Sylvia Katz
 Jutta Krebs



Projekte/Zielsetzung

Charakterisierung von Signaltransduktionswegen bei Herzmuskelerkrankungen

Ziel des Projektes ist die Charakterisierung neuer Gene, welche eine Rolle in der Pathogenese von Kardiomyopathien spielen. Diese Gene sollen zunächst mittels Yeast-two-hybrid screens, Massenspektrometrie sowie cDNA/oligo-microarray-Experimenten identifiziert werden. Anschließend ist die funktionelle Analyse sowohl in vitro, als auch in vivo geplant. Die mittel- und langfristige Vision des Forschungsvorhabens ist es, durch ein besseres Verständnis der molekularen Signaltransduktion bei Herzmuskelerkrankungen die Voraussetzung für innovative Therapieansätze zu schaffen.

Molekulare Funktion des neuen Z-Scheiben-Proteins Calsarcin-1

Die Calcium-/Calmodulin-abhängige Phosphatase Calcineurin ist ein Schlüsselenzym in der myokardialen Signaltransduktion und kontrolliert die Expression einer Vielzahl hypertrophieassoziiierter Gene. Wir konnten mit den Calsarcinen kürzlich eine neue Familie muskelspezifisch exprimierter Proteine beschreiben, welche in der Z-Scheibe des Sarkomers lokalisiert sind und direkt mit Calcineurin interagieren. Calsarcin-1

ist die kardiale Isoform dieser Genfamilie, während Calsarcin-2 und -3 im adulten Organismus ausschließlich im Skelettmuskel exprimiert werden. Zur weiteren Charakterisierung der in vivo-Funktion der Calsarcine wurden jetzt Calsarcin-1-defiziente Mäuse generiert. Calsarcin-1 „knock-out“-Tiere sind überlebensfähig und weisen keine offensichtlichen morphologischen oder funktionellen Defekte auf. Allerdings fand sich bereits unter Ruhebedingungen eine signifikante Induktion der Hypertrophie-assoziierten Gene ANF, BNP und -skeletales Actin. Als die Herzen der Calsarcin-defizienten Tiere einer chronischen Nachlasterrhöhung durch transthorakales „aortic banding“ unterzogen wurden, zeigten diese eine „Super“-Hypertrophie“

mit einer signifikanten Steigerung der Herzgewicht/Körpergewicht-Ratio im Vergleich zu Wildtyp-Kontrollen. Dieser Effekt war begleitet von einer zusätzlichen Induktion der molekularen Marker ANF, BNP und -skeletales Actin. Außerdem wurden Calsarcin-defiziente Tiere auch mit Calcineurin-transgenen Tieren verpaart, welche eine ausgeprägte Myokardhypertrophie entwickeln. Wiederum kam es in den „knock-out“-Tieren zu einer weiteren, signifikanten Zunahme der Hypertrophie. Zusammengefasst implizieren unsere Befunde, daß Calsarcin-1 ein negativer Regulator der Myokardhypertrophie in vivo ist und daß dieser Effekt durch die Modulation der Aktivität von Calcineurin vermittelt sein könnte. Aktuelle in vitro- und in vivo-Untersuchungen gehen dem genauen molekularen Mechanismus dieser Befunde nach.

Charakterisierung eines transgenen Rattenmodells der hypertrophen Kardiomyopathie

Die mit Troponin T (cTnT)-Mutationen assoziierte hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) ist durch eine besonders hohe Rate an plötzlichen Herztodesfällen (häufig nach körperlicher Anstrengung) bei vergleichsweise gering ausgeprägter Myokardhypertrophie gekennzeichnet. Um die molekularen Mechanismen dieses Phänotyps untersuchen zu können, wurden transgene Ratten erstellt, die eine Deletionsmutation des humanen cTnT (del ex16) überexprimieren. Nach einem halbjährigen Trainingsprogramm fanden sich im „working heart“-Modell bei 60% der transgenen Herzen höhergradige ventrikuläre Tachyarrhythmien. Der durch Überexpression der humanen cTnT-Deletionsmutation induzierte Phänotyp ähnelt somit dem klinischen Bild der Troponin T-assozierten humanen HCM. Vereinbar mit Daten die jüngst mittels NMR-Spektroskopie bei HCM-Patienten erhoben wurden konnten wir jetzt in weitergehenden Experimenten zeigen, daß die Energieutilization in den TnT (del ex16) transgenen Ratten erheblich gestört ist.

Diese pathophysiologischen Befunde werden aktuell mit molekularen Experimenten komplementiert: Zunächst soll mittels „cDNA microarrays“ ein Expressionsprofil transgener Herzen im Vergleich zu Wildtypkontrollen erstellt werden. Ferner sind in vitro-Experimente an transgenen Kardiomyozyten mit und ohne Energiedeprivation (mittels 2-Deoxy-Glucose) geplant, um den Einfluß der TnT-Mutation auf die kontraktile Funktion und die Regulation metabolischer Gene zu untersuchen. Zusammengenommen sollten die gewonnenen Daten erlauben, die jüngst geäußerte Hypothese der Pathogenese der HCM als einer Erkrankung des myokardialen Energiestoffwechsels zu überprüfen.

Stammzelltherapie des Myokardinfarktes

In jüngster Zeit wurden eine Reihe ausehenerregender Befunde veröffentlicht, nach denen es möglich ist, infarziertes Myokard durch eine Stammzelltherapie in seiner Funktion zu verbessern bzw. sogar wiederherzustellen. Allerdings ist der Prozeß der Transdifferenzierung von Stammzellen in Kardiomyozyten offenbar sehr ineffektiv. Unserer Ansatz ist es daher, mittels Zytokintherapie das „homing“ bzw. die Effizienz der Transdifferenzierung zu verbessern.

Charakterisierung des neuen kardialen Proteins „Myozap“

In einem „in silico“-Screen für neue, herzspezifisch exprimierte cDNA-Fragmente identifizierten wir ein bislang unbekanntes Gen, welches für ein neues Protein mit 463 Aminosäuren kodiert. Die vorhergesagte herzspezifische Expression konnte mittels Northernblots und radioaktiven in situ Hybridisierungen bestätigt werden. In Immunfluoreszenzexperimenten unter Verwendung eines neu generierten Antikörpers fand sich eine Anfärbung sowohl der Z-Scheibe als auch des Glanzstreifens. Letzterer ist eine spezialisierte Struk-

tur des Myokards, welche die elektromechanische Kopplung individueller Kardiomyozyten gewährleistet. Wir konnten ferner zeigen, daß das neue Protein an Zo-1 bindet, welches ebenfalls im Glanzstreifen lokalisiert ist und seinerseits mit dem in der Entstehung von Herzrhythmusstörungen bedeutsamen Connexin-43 interagiert. Zur weiteren Charakterisierung von „Myozap“ (myocardium-enriched Zo-1 associated protein) sollen jetzt „yeast-two-hybrid“-Experimente durchgeführt werden, um zusätzliche molekulare Bindungspartner von Myozap zu definieren. Ferner ist die Generierung eines für Myozap kodierenden Adenovirus geplant, womit in Kardiomyozytenkulturen die Effekte einer Überexpression auf die kontraktile Funktion sowie die Entstehung von Arrhythmien untersucht werden soll. Zudem soll die Funktion dieses Proteins auch im Maus „knock-out“-Modell geprüft werden.

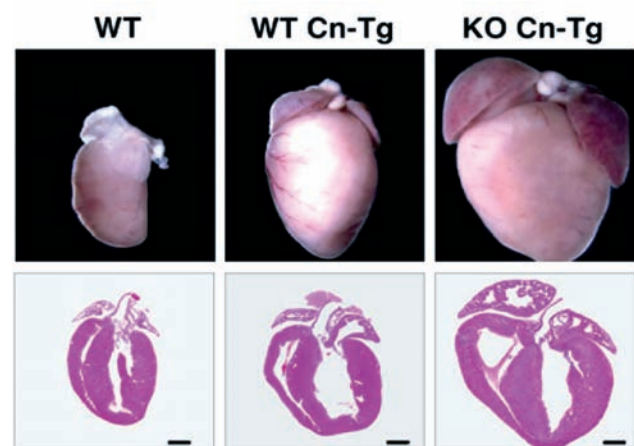


Abb. : Herzmuskelvergrößerung („Myokardhypertrophie“) in transgenen Mäusen (WT Cn-tg), die sich im Calsarcin-„knock-out“-background (KO Cn-Tg) noch weiter steigern lässt

Drittmittelförderung der letzten 5 Jahre

- 2001-2001 Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgesellschaft
- 2001-2004 Förderung durch das Nationale Genomforschungsnetz NGFN1 („Molekulare Charakterisierung eines transgenen Rattenmodells der familiären hypertrophen Kardiomyopathie“)
- 2004- Förderung durch das Nationale Genomforschungsnetz NGFN2 („Pathways in the pathogenesis of cardiomyopathy“)
- 2004- Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft („Charakterisierung des neuen kardialen Sarkomerproteins Calsarcin-1 im „knock-out“-Modell der Maus in vivo“)

Publikationen (Auswahl)

- 1.) Frey N, Barrientos T, Shelton J, Frank D, Rütten H, Gehring D, Kuhn C, Lutz M, Rothermel B, Bassel-Duby R, Richardson JA, Katus HA, Hill JA, Olson EN. Mice lacking caldesmon-1 are sensitized to calcineurin signalling and display accelerated cardiomyopathy in response to pathological biomechanical stress. *Nat. Med.* (2004) 10:1336-43.
- 2.) Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: A new therapeutic target? *Circulation* (2004) 109:1580-9.
- 3.) Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy. The good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol.* (2003) 65:45-79.
- 4.) Frey N, Olson EN. Caldesmon-3, a novel skeletal muscle-specific member of the caldesmon family, interacts with multiple Z-disc proteins. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 13998-14004.
- 5.) Frey N, Dietz A, Kurowski V, Giannitsis E, Tolg R, Wiegand U, Richardt G, Katus HA. Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina. *Crit. Care Med.* (2001) 29: 1130-1136.
- 6.) Antos CL, Frey N, Marx SO, Reiken S, Gaburjakova M, Richardson JA, Marks AR, Olson EN. Dilated cardiomyopathy and sudden death resulting from constitutive activation of protein kinase A. *Circ. Res.* (2001) 89: 997-1004.
- 7.) Frey N, Olson EN. Making matters worse for a broken heart. *J. Clin. Invest.* (2000) 106: 1437-1439.
- 8.) Frey N, Richardson JA, Olson EN. Caldesmons, a novel family of sarcomeric calcineurin-binding proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97: 14632-14637.
- 9.) Frey N, McKinsey TA, Olson EN. Decoding calcium signals involved in cardiac growth and function. *Nat. Med.* (2000) 6: 1221-1227.
- 10.) Frey N, Franz WM, Gloeckner K, Degenhardt M, Müller M, Müller O, Merz H, Katus HA. Transgenic rat hearts expressing a human cardiac troponin T deletion reveal diastolic dysfunction and ventricular arrhythmias. *Cardiovasc. Res.* (2000) 47: 254-264.

Arbeitsgruppe Dr. med. St. H. Gerber

Mitarbeiter:

Dr. med. Arnt Kristen
 Michaela Östringer (TA)
 Silvia Harrack (TA)

Doktoranden:

Lorenz Lehmann
 Michael Kreusser

Molekulare Mechanismen der Exozytose

Lokale Konzentrationsänderungen von Hormonen und Neurotransmittern sind von kritischer Bedeutung für die biologische Signaltransduktion. Die meisten Neurotransmitter werden über einen komplex regulierten Exozytosemechanismus freigesetzt, der unter dem Begriff regulierte Exozytose zusammengefaßt wird. Während regulierter Exozytose fusioniert die Membran eines sekretorischen Vesikels in der Regel nach einem Kalzium-trigger in einer streng kontrollierten Kaskade von Protein/Protein-Interaktionen mit der Plasmamembran. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind derzeit noch weitgehend unklar. In den vergangenen 15 Jahren konnten jedoch einige zentrale Komponenten des Exozytoseapparates identifiziert werden.

Eine dieser Komponenten ist Syntaxin-1, das aus den zwei hochgradig homologen Isoformen Syntaxin-1A und -1B besteht. Syntaxin-1 gehört zur Familie der SNARE-Proteine. Diese und drei weitere Proteinfamilien, nämlich NSF (**N**-ethylmaleimide-**s**ensitive **f**actor) mit den SNAP-Adaptorproteinen (SNAP = **s**oluble **N**-ethylmaleimide-**s**ensitive **f**actor **a**daptor **p**rotein), die Rab-Proteine und die SM-Proteine (**S**ec1/**M**unc18-ähnliche Proteine) scheinen in allen Membranfusionsreaktionen eukaryoter Zellen involviert zu sein.

Mit Hilfe von vorhandenen und einer neu zu generierenden Knockout-Maus soll die Funktion von Syntaxin-1 in der regulierten Exozytose erforscht werden.

Zum grundsätzlichen Verständnis der molekularen Mechanismen der Exozytose sollen diese Untersuchungen zunächst am Gehirn erfolgen.

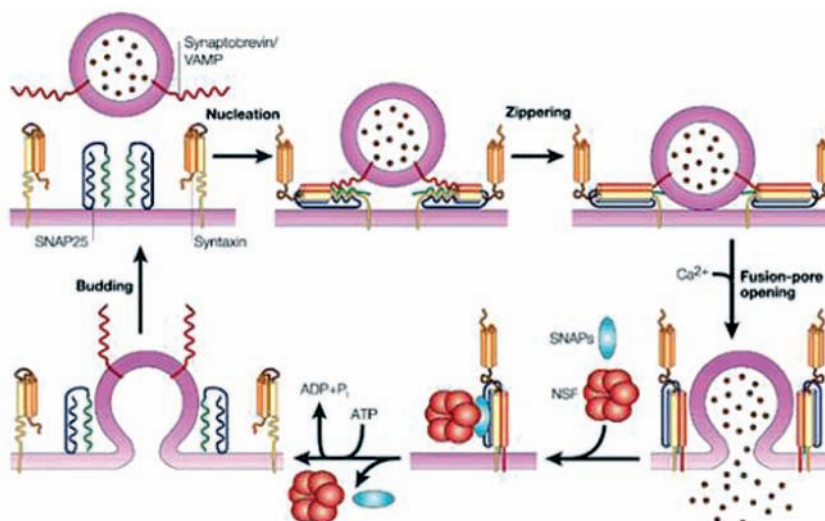
Parallel hierzu soll der Einfluß von Syntaxin-1-Mutanten auf die sympathoadrenerge Neurotransmission im Herzen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen untersucht werden. Bisher konnten bereits 4 Mausmodelle etabliert werden: 1.) Eine Knockout-Maus für das Syntaxin-1A Gen, 2.) eine Syntaxin-1A Knockin-Maus, die ein GFP (green fluorescent protein) exprimiert, 3.) eine Maus mit einer Punktmutation im Syntaxin-1B Gen (fixiert Syntaxin-1B in seiner offenen Konformation), und 4.) eine hypomorphe Syntaxin-1B Knockin-Maus, die GFP exprimiert.

Förderung

- DFG GE 1042/1-1 1998-2000
- DFG GE 1042/3-1 seit 07/2004
- Förderprogramm der Med. Fakultät Heidelberg: 169/2002, 38/2003

Publikationen (Auswahl)

- 1.) Garcia J, Gerber SH, Sugita S, Südhof TC, Rizo J: A conformational switch in the Piccolo C2A-domain regulated by alternative splicing. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11: 45-53, 2004
- 2.) Evans JH, Gerber SH, Murray D, Leslie CC: The calcium binding loops of the cytosolic phospholipase A2 C2 domain specify targeting to Golgi and ER in live cells. *Mol. Biol. Cell.* 15: 371-386, 2004
- 3.) Gerber SH, Garcia J, Rizo J, Südhof TC: An unusual C2-domain in the active-zone protein piccolo: Implications for Ca²⁺-regulation of neurotransmitter release. *EMBO J.* 20: 1605-1619, 2001
- 4.) Gerber SH, Rizo J, Südhof TC: The top loops of the C2 domains from synaptotagmin and phospholipase A2 control functional specificity. *J. Biol. Chem.* 276: 32288-32292, 2001



Arbeitsgruppe PD Dr. E. Grünig

Pulmonale Hypertonie

Die Innere Medizin III ist ein Zentrum für Lungenhochdruck, in dem derzeit jährlich etwa 70 Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie sowie eine Vielzahl an Patienten mit Lungenhochdruck bei Linksherzerkrankungen diagnostiziert und behandelt werden. Für die Patienten mit Lungenhochdruck wurde eine eigene Ambulanz eingerichtet, die Oberarzt Dr. Meyer und Frau Dr. Szalai mit großem Erfolg betreuen. Oberarzt Dr. Meyers Spezialgebiet ist die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. Da die pulmonal arterielle Hypertonie vererbt werden kann, bietet Heidelberg auch den Familienmitgliedern von Betroffenen eine Untersuchungsmöglichkeit an. Diese Untersuchung wird von der Arbeitsgruppe von PD Dr. Ekkehard Grünig durchgeführt. Dabei sollen Risikopatienten frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden.

In Kooperation mit dem Institut für Humangenetik in Heidelberg kann zudem eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. Die Untersuchungen zur Frühdiagnostik und Genetik der pulmonal arteriellen Hypertonie haben auch international Beachtung gefunden. So konnte 2002 gemeinsam mit der Universität Giessen ein EU-Projekt zu dem Thema initiiert werden. 2003 wurde PD Dr. Grünig in die Expertenkommission des Weltkongresses für Lungenhochdruck berufen. Er hat gemeinsam mit anderen eine Arbeitsgruppe für Lungenhochdruck der deutschen Fachgesellschaften für Pneumologie, Kardiologie und Kinderkardiologie initiiert und an der Erstellung von Leitlinien für den Lungenhochdruck mitgearbeitet, die im Sommer 2005 erscheinen werden. PD Dr. Grünig arbeitet bei der Selbsthilfegruppe PHeVmit und ist im Vorstand der Rene-Baumgart-Stiftung für Lungenhochdruck. 2004 wurde in Heidelberg die Regionalgruppe Baden-Württemberg dieser Patientengruppe gegründet.

Die auf Lungenhochdruck spezialisierten Ärztinnen und Ärzte der Universität Heidelberg weisen eine intensive Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet auf und haben in den letzten Jahren eine Vielzahl an Publikationen zu diesem Thema beigetragen. Derzeit führt die Arbeitsgruppe von PD Dr. Grünig ein Rehabilitationsprojekt mit Atem- und Bewegungstraining bei Patienten mit Lungenhochdruck durch.

Publikationen

- 1.) Rindermann M *, Grünig E*, Hippel A*, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G, Mereles D, Arnold K, Pauciulo M, Nichols W, Olschewski H, Hoepfer MM, Winkler J, Katus HA, Kübler W, Bartram CR, Janssen B. Primary pulmonary hypertension may be a heterogeneous disease with a second locus on chromosome 2q31, *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2237-44
- 2.) Grünig E*, Benz A*, Mereles, D, Unnebrink K, Kuecherer H, Haas M, Kübler W, Katus HA. Prognostic value of serial assessment in familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2003;5:55-62
- 3.) Grünig E*; Miltenberger-Miltenyi G; Zimmermann R; Gorenflo M; Mereles D; Arnold K; Naus B; Wilkens H; Benz A; Hippel A; Ulmer HE; Kübler W; Katus HA; Bartram CR; Schranz D; Janssen B. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res*, 2004;56:571-578
- 4.) Grünig E*, Janssen B*, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, Olschewski H, Kuecherer H, Kübler W. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000; 102:1145-50
- 5.) Grünig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H, Bärtsch P. Stress-Dopplerechocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;15:980-987

Arbeitsgruppe Dr. A. Hansen

Projektleiter:

Dr. med. Alexander Hansen

Doktoranden :

Adrian Reinhard, David Wolf, Kamilla Frankenberg

Kooperationspartner:

Dr. Ulf Krause, Dr. Christoph Harter, Anja Seckinger
(Innere Med. V, Hämatologie)

Mesenchymale Stammzelltherapie zur Regeneration infarzierten Myokards

Die Regeneration ischämisch geschädigten Myokardgewebes durch den Einsatz adulter Stammzellen ist eine vielversprechende Möglichkeit zur Wiederherstellung der Funktionalität des Herzens. Hämatopoetische Stammzellen aus dem patienteneigenen Knochenmark wurden bereits in klinischen Studien erprobt, können jedoch erst mehrere Tage nach dem Herzinfarkt bereitgestellt werden. Im Gegensatz wäre eine Therapie mittels mesenchymaler Stammzellen eines Universalspenders jederzeit möglich, denn eine Abstoßungsreaktion ist auch im allogenen oder xenogenen Setting nicht zu erwarten, da mesenchymale Vorläuferzellen HLA-DR bzw. MHC negativ sind.

Adulte Stammzellen können im Bedarfsfall in verschiedene Gewebe einwandern („Homing“ Effekt). Mesenchymale Stammzellen wird hierbei ein hohes Potenzial zugesprochen. Ziel unserer Arbeitsgruppe ist die Charakterisierung der Faktoren, die beim „Homing“ eine besondere Rolle spielen. In eigenen Vorarbeiten konnte am tierexperimentellen Schweinemodell mit chronischer Myokardischämie gezeigt werden, dass mesenchymale Stammzellen nach autologer und allogener peripherenöser Applikation zu einer Erholung

des initial geschädigten Herzmuskelgewebes führen. MSC behandelte Tiere hatten dosisabhängig eine geringere Infarktgröße und höhere Ejektionsfraktion.

Der genaue Wirkmechanismus ist derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. Möglich sind eine direkte Umwandlung der Stammzellen in die vorhandene Zellart (Kardiomyozyte), aber auch eine Stabilisierung der Infarktnarbe oder parakrine Effekte durch Abgabe von Zytotoxinen. Durch die Charakterisierung der Zellen, insbesondere fluoreszenzmikroskopischer und molekularbiologischer Untersuchungen, sollen weitere Erkenntnisse über die Zelltransformation gewonnen werden.

Zusätzlich wird in laufenden Studien der optimale Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und Co-Faktoren untersucht, die das Engraftment verbessern. Es muss geklärt werden, aus welcher Subpopulation die Zellen mit dem höchsten myokardregenerativem Potential stammen. Daher sollen nun die einzelnen humanen mesenchymalen Zellfraktionen (MSC, MAPC), die gut charakterisiert sind, im etablierten Schweinemodell getestet werden.

In in-vitro Versuchen mit humanen mesenchymalen Stammzellen konnten wir bereits zeigen, dass eine Abstoßungsreaktion nicht zu erwarten ist. Die gewonnenen Daten könnten dazu beitragen um langfristig die regenerative Medizin bei Patienten mit Myokardinfarkt möglich zu machen.



Abb.: Infarktgrößenreduktion (Mitte) durch intravenöse Gabe mesenchymaler Stammzellen im Vergleich zur Kontrolle (links). MSC, die vor Injektion mit Membranfarbstoffen markiert wurden, konnten in hoher Anzahl in der Perinfarktzone nachgewiesen werden (rechts).

Förderung

Einfluß von GIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auf die Myokardperfusion am tierexperimentellen Infarktmodell. Forschungsförderungs-Programm 2001, Med. Fakultät Heidelberg

Neue Verfahren zur Bestimmung der Myokardvitalität bei Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion. Forschungsförderungs-Programm 2000 Heidelberg

Einfluß von Endothelin-Rezeptorantagonisten auf die Myokardvitalität und Reperfusion am tierexperimentellen Infarktmodell. Forschungsförderungs-Programm 2000, Med. Fakultät Heidelberg

Die Rolle des Endothelinsystems in der Pathogenese kardiovaskulärer Veränderungen bei Diabetes mellitus. Forschungsförderungs-Programm 2002, Med. Fakultät Heidelberg

Forschungstipendium der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: „Kontrastmittelechokardiographie zur Beurteilung der Myokardperfusion“ bei Frau Professor H. von Bibra, Karolinska Krankenhaus, Stockholm

Posterpreis Euroecho 2004

Publikationen

- 1.) Hansen A, Kumar A, Wolf D, Filusch A, Gross ML, Mueller S, Katus H, Kuecherer H: Evaluation of cardioprotective effects of recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-Ig (rPSGL-Ig) in myocardial ischemia-reperfusion injury by real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 44(4):887-91, 2004
- 2.) Hansen A, Bekeredjian R, Filusch A, Wolf D, Gross L, Mueller S, Kuecherer H: Cardioprotective effects of the novel selective endothelin A antagonist BSF 461314 in ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Echocardiogr* in press
- 3.) Hansen A, Hardt SE, Pekrul I, Filusch A, Bekeredjian R, Kuecherer H: Detection of acute myocardial ischemia during pharmacological stress in graded coronary artery stenosis: Analysis of left ventricular asynchrony using Fourier Phase Imaging in pigs. *Int J Cardiac Imag* 19(2), 107-115, 2003
- 4.) Hansen A, Bekeredjian R, Korosoglou G, Wolf D, Filusch A, Kuecherer H: Fourier Phase Analysis can be used to objectively analyze real-time myocardial contrast echocardiograms. *Int J Cardiovasc Imag* 20(4):241-248, 2004
- 5.) Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Kuebler W, Kuecherer HF: Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37(4):1049-55, 2001

Arbeitsgruppe Dr. B. Ivandic

Projekt:

DFG-Sachmittelbeihilfe

Projektleiter:

Dr. B. Ivandic, Universität Heidelberg

Partner:

Dr. S. Korff, Dr. F. Schönsiegel, Universität Heidelberg

Warum verkalken Blutgefäße und Herzklappen?



Förderung

DFG Ausbildungsstipendium Iv10/2-1 (1994-1996)

DFG Sachmittelbeihilfe Iv10/3-1 (1998-2002)

DFG Sachmittelbeihilfe Iv10/3-2 (seit 2002)

Degenerative Verkalkungen des kardiovaskulären Systems sind genetisch programmiert.

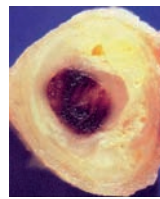
Degenerative Verkalkungen des kardiovaskulären Systems finden sich bei vielen Mausstämmen. Sie treten nach Zelluntergang bzw. Gewebsnekrose, z.B. nach Herzinfarkt (Bild), auf. Mit Hilfe der QTL-Analyse wurden mehrere Loci (*Dyscalc1-4*) in der Maus identifiziert, die kardiale Verkalkungen verursachen. Der Hauptlocus, *Dyscalc1*, wurde durch Zucht kongener Mausmodelle isoliert und so genau kartiert, dass jetzt das *Dyscalc1*-Gen direkt kloniert wird (positional cloning). *Dyscalc1* wird außerdem mit Histologie, Elektronenmikroskopie, Genexpressionsanalysen mit qRT-PCR und Microarrays weiter charakterisiert.



Verkalkung (hellrosa) in einer großen Infarktzone.

Die Gerinnung in der kardiovaskulären Medizin

Das Gerinnungssystem spielt bei Herz-Kreislaufkrankungen eine ganz wesentliche Rolle: der akute Herzinfarkt wird beispielsweise durch eine plötzliche Thromboembolie einer größeren Herzkranzarterie verursacht (Bild). Nach einem Herzinfarkt werden Plättchenaggregationshemmer (ASS, Plavix/Iscover) in der Sekundärprophylaxe bzw. nach Aufdehnung eines Gefäßes mit Ballon (PTCA) und Stent-Einlage eingesetzt. Viele kardiologische Patienten bedürfen außerdem einer Blutverdünnung mit Marcumar (z.B. bei Vorhofflimmern, Herzklappenersatz, uvm.)



Verschlossene Infarktarterie.

Publikationen

- 1.) Churchill GA, et al. The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits. *Nat Genet* 2004; 36:1133-7
- 2.) Aherrahou Z, et al. A locus on chromosome 7 determines dramatic up-regulation of osteopontin in dystrophic cardiac calcification in mice. *Am J Pathol* 2004; 164:1379-87
- 3.) Ivandic BT, et al. New *Dyscalc* loci for myocardial cell necrosis and calcification (dystrophic cardiac calcinosis) in mice. *Physiol Genomics* 2001; 6:137-44
- 4.) Machleder D, et al. Complex genetic control of HDL levels in mice in response to an atherogenic diet. Coordinate regulation of HDL levels and bile acid metabolism. *J Clin Invest* 1997; 99:1406-19
- 5.) Ivandic BT, et al. A locus on chromosome 7 determines myocardial cell necrosis and calcification (dystrophic cardiac calcinosis) in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:5483-8

Arbeitsgruppe Dr. St. E. Hardt

Ärztliche Mitarbeiter:

Sebastian Buss
Stefan Hardt
Celine Johanssen
Martina Schreck (Tierärztin)

Nichtärztliche Mitarbeiter:

Christa Melcher, Biologielaborantin
Ute Müller, BTA

Mechanismen des myokardialen Remodelings bei linksventrikulärer Hypertrophie und nach Myokardinfarkt *in vivo*

Die linksventrikuläre Hypertrophie führt zu einem Umbau des Myokards, dem „Remodeling“, ein Prozess, der sich auch als Folge eines Myokardinfarktes abspielt und eine systolische als auch diastolische kontraktile Dysfunktion zur Folge hat. Ziel der Projekte der Arbeitsgruppe ist die Identifizierung der zugrundeliegenden hämodynamischen und molekularen Schlüsselmechanismen am *in vivo* Modell sowie die Überprüfung sich daraus ergebender neuer Therapiestrategien.

Publikationen

- 1.) Hardt SE, Sadoshima J. Negative regulators of cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004;63:500-9
- 2.) Hardt SE, Tomita H, Katus HA, Sadoshima J. Phosphorylation of Eukaryotic Translation Initiation Factor 2B{epsilon} by Glycogen Synthase Kinase-3{beta} Regulates {beta}-Adrenergic Cardiac Myocyte Hypertrophy. *Circ Res.* 2004;94:926-935
- 3.) Hardt SE, Geng YJ, Montagne O, Asai K, Hong C, Yang GP, Bishop SP, Kim SJ, Vatner DE, Seidman CE, Seidman JG, Homcy CJ, Vatner SF. Accelerated cardiomyopathy in mice with overexpression of cardiac G(s)alpha and a missense mutation in the alpha-myosin heavy chain. *Circulation* 2002;105:614-20
- 4.) Hardt SE, Sadoshima J. Glycogen synthase kinase-3beta: a novel regulator of cardiac hypertrophy and development. *Circ Res.* 2002;90:1055-63
- 5.) Hardt SE, Pekrul I, Hansen A, Gebhard MM, Kübler W, Kuecherer HF. Differential value of adenosine myocardial contrast echocardiography and dobutamine stress echocardiography in evaluating functional significance of coronary artery stenosis in a porcine model. *Bas Res Cardiol* 2001;96:415-421
- 6.) Morisco C, Seta K, Hardt SE, Lee Y, Vatner SF, Sadoshima J. Glycogen synthase kinase 3beta regulates GATA4 in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2001;276:28586-97
- 7.) Hardt SE, Just A, Bekeredjian R, Kubler W, Kirchheim HR, Kuecherer HF. Aortic pressure-diameter relationship assessed by intravascular ultrasound: experimental validation in dogs. *Am J Physiol.* 1999;276:H1078-85

Drittmittel seit 2002

Forschungsförderungsprogramm der Universität Heidelberg 2002
Sachbeihilfe bei der DFG 2002-2005
Ernst-und-Berta-Grimmke-Stiftung 2005-2006

Arbeitsgruppe PD Dr. Ch. Karle

Molekulare Elektrophysiologie

Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Karle,
Priv.-Doz. Dr. med. Johann Kiehn

Mitarbeiter: Dr. med. Sven Kathöfer, Dr. med. Dierk
Thomas, Dr. med. Marcus Pirot, Dr. med. Edgar Zitron

Doktoranden: Dipl. pharm. Claudia Kiesecker, Eber-
hard Scholz, Anna Wimmer, Wu Kezhong, Daniel
Scherer, Markus Alter

MTA: Sonja Lück, Ramona Bloehs

Kooperationen: Prof. Dr. C. Cremer (Kirchhoff-Institut
für Physik), Prof. Dr. V. Kreye (Institut für Physiologie
und Pathophysiologie), Prof. Dr. M. Lanzer (Hygiene-
Insitut), Prof. Dr. H. Mairbürl (Innere Medizin VII),
Dr. J. Zehelein (Innere Medizin III), Prof. Dr. A. Brown
(CWR University, Cleveland, USA), Prof. Dr. S. Gold-
stein (University of Chicago, USA)

Wissenschaftliche Zielsetzung

Die Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Grund-
lagen der Genese von Herzrhythmusstörungen,
insbesondere Stress-induzierter Arrhythmien. Hier-
bei werden die Funktion, die Regulation, die Genetik
und die Pharmakologie verschiedener Ionenkanäle
beschrieben. Die Untersuchungen erfolgen mit den
klassischen Methoden der Elektrophysiologie wie der
Patch-Clamp-Technologie oder der Double-Electrode-
Voltage-Clamp-Technik. Modifikationen der moleku-
laren Strukturen können mit molekularbiologischen
Methoden durchgeführt werden. Durch eine Koopera-
tion mit dem Kirchhoff-Institut für Physik besteht die
Möglichkeit, die zelluläre Verteilung (Kompartimentali-
sierung) von Ionenkanälen nanoskopisch darzustellen.
Die Experimente werden sowohl in stabilen Expressi-
onssystemen (*Xenopus-laevis*-Oozyten, Zellkulturlini-
en) als auch an humanen wie tierischen Nativpräpara-
ten ausgeführt.

In den letzten Monaten konnten wesentliche Erkennt-
nisse auf dem Gebiet der adrenergen Regulation
von Kaliumkanälen gewonnen werden. Gleichzeitig
konnten die anti- bzw. proarrhythmischen Wirkmecha-
nismen zahlreicher natürlich vorkommender Substan-
zen und einiger häufig verwendeter Antiarrhythmika
aufgeklärt werden.

Die Arbeitsgruppe beteiligt sich außerdem an der
Durchführung mehrerer großer internationaler Studien
wie z.B. der EURIDIS- und der ACTIVE-Studie.

Publikationen (Auswahl)

1.) Zitron E, Scholz EP, Owen RW, Lück S, Kiesecker
C, Thomas D, Kathöfer S, Niroomand F, Kiehn J, Kreye
VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2005) QTc prolon-
gation by grapefruit juice and its potential pharmaco-
logical basis: HERG channel blockade by flavonoids.
Circulation (im Druck)

2.) Thomas D, Wu K, Wimmer AB, Zitron E, Ham-
merling BC, Kathöfer S, Lueck S, Bloehs R, Kreye
VAW, Kiehn J, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2004)
Activation of cardiac human ether-a-go-go-related
gene (hERG/IKr) potassium currents is regulated by
alpha1A-adrenoceptors. *J Mol Med* 82: 826 - 837

3.) Zitron E, Kiesecker C, Lück S, Kathöfer S, Tho-
mas D, Kreye V, Kiehn J, Katus HA, Schöls W, Karle
CA (2004) Human cardiac inwardly rectifying current
I(Kir2.2) is upregulated by activation of protein kinase
A. *Cardiovasc Res* 63: 520 - 527

4.) Karle CA, Zitron E, Zhang W, Wendt-Nordahl G,
Kathöfer S, Thomas D, Gut B, Scholz E, Vahl CF, Katus
HA, Kiehn J (2002) Human cardiac inwardly-rectifying
K⁺ channel Kir2.1b is inhibited by direct protein kinase
C-dependent regulation in human isolated cardiomy-
ocytes and in an expression system. *Circulation* 106:
1493 - 1499

5.) Karle CA, Zitron E, Zhang W, Kathöfer S, Schöls
W, Kiehn J (2002) Rapid component IKr of the guinea-
pig cardiac delayed rectifier K⁺ current is inhibited by
beta1-adrenoceptor activation, via cAMP/protein kinase
A - dependent pathways. *Cardiovasc Res* 53: 355 - 362

6.) Kathofer S, Rockl K, Zhang W, Thomas D, Katus
H, Kiehn J, Kreye V, Schoels W, Karle C (2003) Human
beta(3)-adrenoreceptors couple to KvLQT1/MinK
potassium channels in *Xenopus* oocytes via protein ki-
nase C phosphorylation of the KvLQT1 protein. *Naunyn
Schmiedebergs Arch Pharmacol* 368:119-26

7.) Kiesecker C, Zitron E, Scholz EP, Thomas D, Kathö-
fer S, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA, Kiehn
J (2004) Class Ia antiarrhythmic drug ajmaline blocks
HERG potassium channels: mode of action. *Naunyn
Schmiedebergs Arch Pharmacol* 370: 423 - 435

8.) Thomas D, Kathofer S, Zhang W, Wu K, Wimmer
AB, Zitron E, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA,
Kiehn J (2003) Acute effects of dronedarone on both
components of the cardiac delayed rectifier K⁺ current,
HERG and KvLQT1/minK potassium channels. *Br J Phar-
macol* 140: 996 - 1002

9.) Kathofer S, Zhang W, Karle C, Thomas D, Schoels
W, Kiehn J (2000) Functional coupling of human beta
3-adrenoreceptors to the KvLQT1/MinK potassium
channel. *J Biol Chem* 275:26743-26747

10.) Thomas D, Zhang W, Karle CA, Kathöfer S, Schöls
W, Kübler W, Kiehn J (1999) Deletion of protein kinase
A phosphorylation sites in the HERG potassium chan-
nel inhibits activation shift by protein kinase A. *J Biol
Chem* 274: 27457 - 27462

Arbeitsgruppe Dr. Z. Kaya

Immunpathogenese der Myokarditis und dilatativen Kardiomyopathie

Mitarbeiter

Dr. med. Ziya Kaya (Arbeitsgruppenleiter)
 Dr. med. Florian Leuschner
 (wissenschaftlicher Mitarbeiter)
 Dipl. biol. Stefan Göser (biol. Doktorand)
 Renate Öttl (BTA)

Aktuelle Forschungsprojekte

Die Bedeutung des Immunsystems in der Pathogenese der Myokarditis und der dilatativen sowie ischämischen Kardiomyopathie

Die Myokarditis ist bei jungen Erwachsenen eine häufige Ursache von Herzerkrankungen. Während einige der Patienten unter derzeit üblicher konservativer Therapie sich vollständig erholen, kann die Erkrankung bei anderen zur dilatativen Kardiomyopathie, zum akuten Herzversagen oder sogar zum plötzlichen Herztod führen. Für den Verlauf der Erkrankung sind neben dem Virusinfekt selbst die Reaktivität des Immun-

systems von kritischer Bedeutung. Während die Rolle der zellulären Immunität in der Pathogenese dieser Erkrankung gut untersucht ist, ist noch wenig über die Bedeutung des angeborenen Immunsystems bekannt. So konnte vor kurzem gezeigt werden, daß sowohl das Komplementsystem als auch die Zytokine TNF-alpha und IL-1 eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese der Myokarditis spielen. Eine effiziente spezifische Therapie der Autoimmunmyokarditis gibt es bislang nicht.

Projekt 1

Funktionelle Untersuchungen zur Beteiligung von Komplement / Komplement-rezeptoren in der Pathogenese der Myokarditis

Im Rahmen dieses Projektes soll im transgenen Mausmodell untersucht werden, wie Spaltprodukte von Komplementfaktor C3 und die Komplementrezeptoren CR1/CR2 die Antigenaufnahme und -präsentation (durch B-Zellen, Makrophagen, oder dendritische Zellen) sowie die T-Zellfunktion und Zytokinproduktion beeinflussen. Von den Ergebnissen ist Aufklärung über essentielle Pathomechanismen nicht nur der Myokarditis sondern auch anderer Erkrankungen zu erwarten, aus denen sich neue potentielle Therapiemöglichkeiten ergeben.



Projekt 2**Funktionelle Untersuchungen zur Beteiligung von MCP-1 und MIP-1 α in der Pathogenese der Myokard**

Im Rahmen dieses Projektes soll im Mausmodell untersucht werden, in wie weit „monocyte chemoattractant peptide-1“ (MCP-1) und „macrophage inflammatory protein-1 α “ (MIP-1 α) in die Pathogenese der Myokarditis involviert sind, zumal mononukleären Zellen bis zu 60%-70% der Zellen am Entzündungsort ausmachen. Es ist auch bekannt, daß IL-1 und TNF- α , die beide vornehmlich von mononukleären Zellen am Entzündungsort selber produziert werden, den Verlauf der Erkrankung kritisch beeinflussen. So sollen durch MCP-1- bzw. MIP-1 α - Antikörpertherapie und durch Untersuchungen an CCR2- sowie CCR5-KO Mäusen essentielle Pathomechanismen und durch die Etablierung einer anti-MCP-1 Genterapie neue effiziente Therapieansätzen erforscht werden.

Projekt 3**Die Bedeutung der Autoimmunreaktion auf die Freisetzung der kardialen Proteine cTNI und cTNT für die Pathogenese der dilatativen und der ischämischen Kardiomyopathie**

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist nach der koronaren Herzerkrankung die zweithäufigste Ursache der Herzinsuffizienz. Die genauen Pathomechanismen die zur Dilatation und zur Funktionseinschränkung des Myokards führen, sind jedoch weiterhin zum größten Teil unklar. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von monoklonalen Antikörpern gegen Troponin I bei Wild-Typ-Mäusen ohne Zeichen einer Inflammation zu einer Dysfunktion der Herzaktivität mit Dilatation und Funktionseinschränkung des Myokardes führt. Im Rahmen dieses Projektes soll im Mausmodell geklärt werden, ob es durch die Immunisierung von verschiedenen Mauslinien mit aufgereinigtem kardialem Troponin I (cTnI) bzw kardialem Troponin T (cTnT) zu einer vergleichbaren Dysfunktion und Dilatation des Myokardes kommt. Weiter soll durch adoptiven Transfer von T-Zellen von immunisierten Tieren auf gesunde Tiere die Bedeutung der zellulären Immunantwort untersucht werden. Parallel sollen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und ischämischer Kardiomyopathie auf Vorhandensein von Anti-cTnI- bzw Anti-cTnT-Antikörpern gescreent werden. Es soll untersucht werden, ob es eine Korrelation von Autoantikörpertiter gegen cTnI bzw. cTnT und Ausmaß bzw Schweregrad der Erkrankung gibt. In einem dritten Ansatz sollen Herzmuskelbiopsien und explantierte Herzen von DCM-Patienten durch immunhistologische Färbungen auf Ablagerung von Antikörpern auf Myokardzellen hin untersucht werden. Bei positivem Nachweis, sollen diese Antikörper dann auf ihre Spezifität gegen die Proteine cTnI bzw cTnT untersucht werden.

Projektförderung

12/2003 DFG Funktionelle Untersuchungen zur Beteiligung von Komplement / Komplementrezeptoren in der Pathogenese der Myokarditis

05/2004 Deutsche Herzstiftung Funktionelle Untersuchungen zur Beteiligung von MCP-1 und MIP-1 α in der Pathogenese der Myokarditis und anti-MCP-1 Genterapie

Publikationen

- 1.) Kaya Z, Dohmen KM, Wang Y, Schlichting J, Afanasyeva M, Leuschner F, Rose NR. A critical role for IL-10 in induction of nasal tolerance in experimental autoimmune myocarditis (EAM). *J Immunol* (2002), 168(4):1552-1556
- 2.) Zwaka TP, Manolov D, Ozdemir C, Marx N, Kaya Z, Kochs M, Hoher M, Hombach V, Torzewski J. Complement and dilated cardiomyopathy: a role of sublytic terminal complement complex-induced tumor necrosis factor- α synthesis in cardiac myocytes. *Am J Pathol* (2002); 161(2):351-7
- 3.) Kaya Z, Afanasyeva M, Wang Y, Dohmen KM, Schlichting J, Tretter T, Fairweather D, Holers VM, Rose NR. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: A role for complement. *Nature Immunology* (2001); 2(8):739-745
- 4.) Afanasyeva M, Wang Y, Kaya Z, Stafford EA, Dohmen KM, Akha AAS, Rose NR. Interleukin-12 receptor/STAT4 signaling is required for the development of autoimmune myocarditis in mice by an interferon- γ -independent pathway. *Circulation* (2001); 104:3145-3151
- 5.) Afanasyeva M, Wang Y, Kaya Z, Park S, Schofield BH, Hill SL, Rose NR. Experimental autoimmune myocarditis is an IL-4 dependent disease with a Th2 phenotype. *Am J Path* (2001); 159:193-203
- 6.) Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From infection to autoimmunity. *J Autoimmunity* (2001); 16:175-186
- 7.) Wang Y, Afanasyeva M, Hill S, Kaya Z, Rose NR. Nasal administration of cardiac myosin suppresses autoimmune myocarditis in mice. *J Am Coll Cardiol* (2000); 36:1992-1999
- 8.) Kaya Z, Kotzerke J, Keller F. FDG PET diagnosis of septic kidney in a renal transplant patient. *Transpl Int* (1999); 12:156

Arbeitsgruppe Dr. P. Most / PD DR. A. Remppis

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von S100A1 Protein in der Herzinsuffizienz

Mitarbeiter

AG Remppis:

PD Dr. Andrew Remppis, Dr. Philipp Ehlermann, Dr. Sven Pleger, Nicole Herzog (MTA)

AG Most:

Dr. Patrick Most, cand. med. Mirko Voelkers, Carmen Eicher

Der Focus der wissenschaftlichen Arbeit unserer Arbeitsgruppen ist auf die Untersuchung der physiologischen Funktion des Ca^{2+} bindenden Proteins S100A1 und seiner pathophysiologischen Bedeutung im Rahmen des Herzinsuffizienzsyndroms gerichtet.

Im Rahmen unserer bisherigen Studien konnten wir S100A1 erstmals als einen neuartigen positiv inotropen, d.h. kraftsteigernden Faktor im Herzmuskel beschreiben, der eine zusätzliche kardioprotektive Wirkung, d.h. Schutz vor programmiertem Zelltod aufweist.

Auf der Basis unserer weiterführenden Charakterisierung der molekularen Wirkmechanismen von S100A1 gelang uns im Tiermodell erstmals die erfolgreiche Entwicklung einer klinisch-experimentellen S100A1 Gentherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Vor dem Hintergrund der nachhaltigen klinischen Implikation dieser Studie, sind unsere weiteren wissenschaftlichen Anstrengungen deshalb vorrangig auf die Optimierung und die klinische Implementierung einer „kardialen S100A1 Gentherapie“ zur Behandlung der Herzinsuffizienz am Menschen gerichtet. Alternativ streben wir zeitgleich die Entwicklung einer „pharmakologischen S100A1 Therapie“ auf der Basis unserer Erkenntnisse zur Funktions-Strukturbeziehung des Proteins an. Neueste Entwicklungen im Bereich der regenerativen Medizin haben uns zudem zur Entwicklung weiterer innovativer therapeutischer Ansätze unter Verwendung „S100A1 transgener Stammzellen“ sowie „S100A1 supplementierten künstlichen Herzmuskelgewebes“ geführt.

Unsere erfolgreiche wissenschaftliche Arbeit wurde in den letzten Jahren fortlaufend mit zahlreichen nationalen und internationalen Preisen wie z.B. dem *Oskar-Lapp Preis* der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, dem *Wilhelm P. Winterstein Forschungspreis* der Deutschen Herzstiftung, dem *Wissenschaftspreis* der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen, dem *Young Investigator Award* der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sowie dem *Trainee Award*, dem *Early Career Development Award* als auch dem *Louis N. und Arnold M. Katz Basic Research Price Final* der American Heart

Association ausgezeichnet. Neben der Konzentration auf die Entwicklung *translationaler* therapeutischer Ansätze verfolgen unsere Arbeitsgruppen zusätzlich das Ziel der weiteren Erforschung der molekularen Wirkmechanismen von S100A1 im Herzmuskel, die insbesondere auf die funktionelle Verknüpfung des kardialen Kalzium- und Energiestoffwechsels sowie die Regulation der sarkoplasmatischen Kalziumfreisetzung durch S100A1 abzielt. Auf der Basis dieser Erkenntnisse ist möglicherweise die Entwicklung weiterer innovativer Therapieansätze wahrscheinlich.

Publikationen:

- 1.) Most P, Boerries M, Eicher C, Voelkers M, Schweda C, Wedel T, Söllner S, Katus HA, Remppis A, Aebi U, Koch WJ, Schoeneneberger CA. (2004) Distinct sub-cellular location of the Ca^{2+} binding protein S100A1 differentially affects Ca^{2+} cycling in ventricular cardiomyocytes. *Journal of Cell Science*, in press
- 2.) Most P, Pleger ST, Völkers M, Heidt B, Boerries M, Weichenhan D, Löffler E, Janssen P ML, Eckhart AD, Williams ML, Katus HA, Remppis A, Koch WJ. (2004) Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. *Journal of Clinical Investigation* 114, in press
- 3.) Remppis A*, Pleger ST*, Most P, Lindenkamp J, Ehlermann P, Schweda C, Löffler E, Weichenhan D, Zimmermann W, Eschenhagen T, Koch WJ, Katus HA. (2004) S100A1 gene transfer: a strategy to strengthen engineered cardiac grafts. *Journal of Gene Medicine* 6:387-94
- 4.) Most P, Eicher C, Voelkers M, Pleger S, Katus HA. (2004) Hope for a broken heart. *Trends in Biotechnology* 22:487-489
- 5.) Most P, Boerries M, Eicher C, Schweda C, Ehlermann P, Pleger ST, Loeffler E, Koch WJ, Katus HA, Schoenenberger CA, Remppis A. (2003) Extracellular S100A1 protein inhibits apoptosis in ventricular cardiomyocytes via activation of the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2). *Journal of Biological Chemistry* 278:48404-12
- 6.) Most* P, Remppis* A, Pleger ST, Löffler E, Ehlermann P, Bernotat J, Kleuss C, Heierhorst J, Ruiz P, Witt H, Karczewski P, Mao L, Rockman HA, Duncan SJ, Katus HA, Koch WJ. (2003) Transgenic overexpression of the Ca^{2+} binding protein S100A1 in the heart leads to increased in vivo myocardial contractile performance. *Journal of Biological Chemistry* 278:33809-17

7.) Most* P, Remppis* A, Weber C, Bernotat J, Ehlermann P, Pleger ST, Kirsch W, Weber M, Uttenweiler D, Smith GL, Katus HA, Fink RH. The C-terminus (aa 75-94) and the linker region (aa 42-54) of the Ca²⁺ binding protein S100A1 differentially enhance sarcoplasmic Ca²⁺ release in murine skinned skeletal muscle fibres. *Journal of Biological Chemistry* 278:26356-64

8.) Most P & Koch WJ. (2003) Sealing the leak, healing the heart. *Nature Medicine* 9:993-4

9.) Most P, J Bernotat, P Ehlermann, ST Pleger, M Reppel, M Borries, F Niroomand, B Pieske, PM Janssen, T Eschenhagen, P Karczewski, GL Smith, WJ Koch, HA Katus and A Remppis (2001). S100A1: a regulator of myocardial contractility. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 98: 13889-94

Förderung der letzten 5 Jahre

Fakultätsförderung Uni HD und Lübeck Remppis
1999 bis 2004,
€ 240.000,-

DFG Stipendium Most S100A1 Gentherapie 03/04 ;
€ 33.000,-

Forschungsförderungsprogramm Med. Fakultät Uni
Heidelberg
Most 93/2002 S100A1 Gentherapie
€ 50.000,-

Most 61/2003 Kardiale Stammzellendifferenzierung
€ 50.000,-

Baresel-Stiftung Remppis Molekularer Marker Risk
Score 2003
€ 17.000,-

Elli Lilly Stipendium Pleger Shuttlesysteme für die
S100A1 Gentherapie 04/05
€ 20.000,-

Arbeitsgruppe Dr. O. J. Müller

Gezielter Gentransfer mittels AAV-Vektoren

In vivo Nachweis von Luciferase-Reportergenaktivität drei Monate nach intravenöser Injektion eines insbesondere Herzmuskel transduzierenden AAV-Gentransfersystems

Projektleiter

Dr. Oliver J. Müller
Tel. 06221 56-39401
Oliver_Mueller@med.uni-heidelberg.de

Mitarbeiter

Dipl. Biol. Désirée Rutschow, Doktorandin
Tel. 06221 / 56-4520
Desiree.Rutschow@med.uni-heidelberg.de

Dr. Robert Kreuzpointner, Assistenzarzt
Tel. 06221 56-38029
Robert_Kreuzpointner@med.uni-heidelberg.de

Dr. Ralf Bauer, Assistenzarzt
Tel. 06221 56-38863
Ralf_Bauer@med.uni-heidelberg.de

cand. med. Daniel Waterkamp, Doktorand
Tel. 06221 / 42-4648
D.Waterkamp@dkfz-heidelberg.de

Schwerpunkte der Arbeitsgruppe

1.)

Entwicklung von Adeno-assoziierten viralen Vektoren zum Gentransfer ins Herz Kreislaufsystem

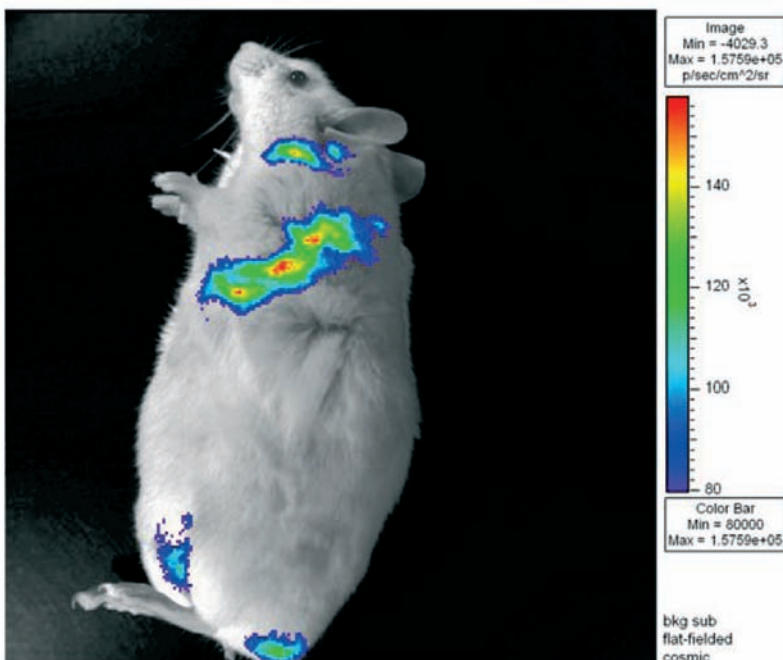
Auf Adeno-assoziierten Viren (AAV) basierende Gentransfervehikel (Vektoren) eignen sich wegen fehlender Toxizität und geringer Immunogenität zum langanhaltenden Gentransfer in den Herzmuskel. Aufgrund der fehlenden Gewebespezifität gelangen AAV-Vektoren bei intravenöser Verabreichung zum größten Teil in die Leber und Milz, was bisher eine systemische Gabe ausschloss.

Gegenstand unserer Untersuchungen ist die Entwicklung eines Systems zum gezielten und effektiven systemischen Gentransfer in den Herzmuskel. Voraussetzung hierfür ist ein Umlenken des natürlichen Tropismus der AAV-Vektoren. In enger Zusammenarbeit mit PD Dr. Jürgen Kleinschmidt (Angewandte Tumovirologie, DKFZ) werden Ansätze untersucht, mittels einer Bibliothek von über 10⁸ verschiedenen AAV-Vektoren, die jeweils auf ihrer Oberfläche ein unterschiedliches, randomisiertes Peptid tragen, gezielt Endothel- und Herzmuskelzellen in vitro und in vivo zu transduzieren. Alternativ werden verschiedene AAV-Serotypen auf Ihre Eignung zum kardialen Gentransfer untersucht. Herzmuskel-spezifische Vektoren könnten zur Erprobung neuer Therapieansätze beitragen und eine Alternative zu transgenen Tiermodellen mit kardialen Phänotyp werden.

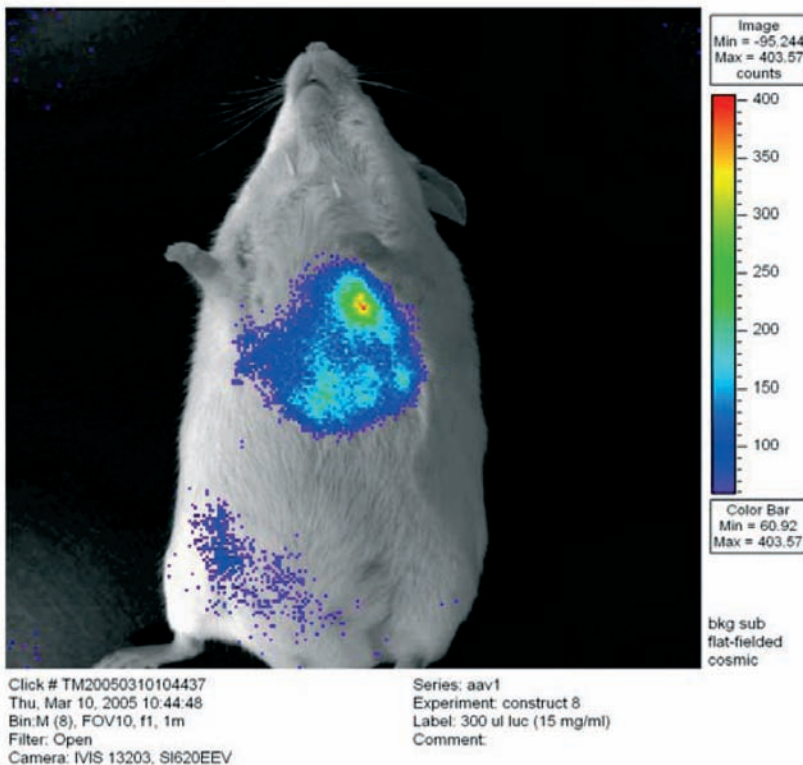
2.)

Phänotypische und genotypische Variabilität von Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen, die sich mit Herzschwäche und/oder Reizleitungstörung manifestieren. Die Entwicklung eines plötzlichen Herztodes kann die Folge sein. Häufig findet sich eine subklinische Skelettmuskelbeteiligung. Umgekehrt beobachtet man bei Skelettmuskelerkrankungen häufig eine Herzmuskelbeteiligung, die zum Teil auch der Skelettmuskelmanifestation vorausgehen kann. Mutationen im Dystrophin-Gen sind ein Beispiel dafür, dass unterschiedliche Defekte in einem Gen sowohl zu einer Muskeldystrophie mit kardialer Beteiligung wie auch zu einer Kardiomyopathie führen können. Die Ursache der unterschiedlichen Beteiligung von Herz- und Skelettmuskel ist nicht bekannt. Daher etablieren wir Gewebekultur- sowie Mausmodelle, in welchen untersucht werden kann, wie ein bestimmter genetischer Defekt zur Erkrankung eines bestimmten Muskelzelltyps führt. Die Entschlüsselung der beteiligten Mechanismen soll nicht nur zum



Click # TM20050310110101
Thu, Mar 10, 2005 11:01:15
Bin: M (8), FOV10, f1, 0.2s
Filter: Open
Camera: IVIS 13203, Si620EEV



verbesserten Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge beitragen, sondern auch neue therapeutische Ansatzpunkte aufzeigen. Die Untersuchung der Variabilität des Phänotyp Kardiomyopathie / Muskeldystrophie in unseren Modellen soll kompensatorische Mechanismen identifizieren, die in Herz- oder Skelettmuskelzellen die Entwicklung des Phänotyps Myopathie verhindern oder abschwächen. Die Identifikation von hoch- und herunterregulierten Genen könnte neue therapeutische Ansatzpunkte aufzeigen.

Eingeworbene Drittmittel

„Phenotypic and genotypic variability of cardiomyopathies in muscular dystrophies.“ Dr. O.J. Müller, Prof. Dr. H.A. Katus; Projekt R5 des Netzwerkantrages „Muskeldystrophie“ im Rahmen des BMBF Forschungsschwerpunktes „Networks for rare diseases“. AZ: GF-GMO114230I. 1/2 Bat IIa-Stelle, *Verbrauchsmaterialien* (2003-2005)

„Entwicklung eines Adenoassoziierten-viralen Vektorsystems zur induzierbaren Genexpression auf Translationsebene.“ Dr. O.J. Müller; *DFG-Forschungsstipendium* AZ: Mu 1654/2-1 (2001-2003)

„Analysen zur molekularen Pathogenese der Dilatativen Kardiomyopathie“ PD Dr. W. Franz, Dr. O.J. Müller, Prof. Dr. H.A. Katus; Thyssen-Stiftung AZ 2089. 1 BAT IIa-Stelle, *Verbrauchsmaterialien* (1999-2001)

Patente / Miterfinder

Europäisches Patent EP 0807688A2: Nukleinsäurekonstrukt zur spezifischen in vivo Genexpression in glatten Gefäßmuskelzellen.

US-Patentanmeldung US 60/455,594: Random peptide library displayed on AAV vectors.

Europäische Patentanmeldung EP 03013169.2: Improved AAV vectors for gene therapy.

Publikationen (Ausgewahl)

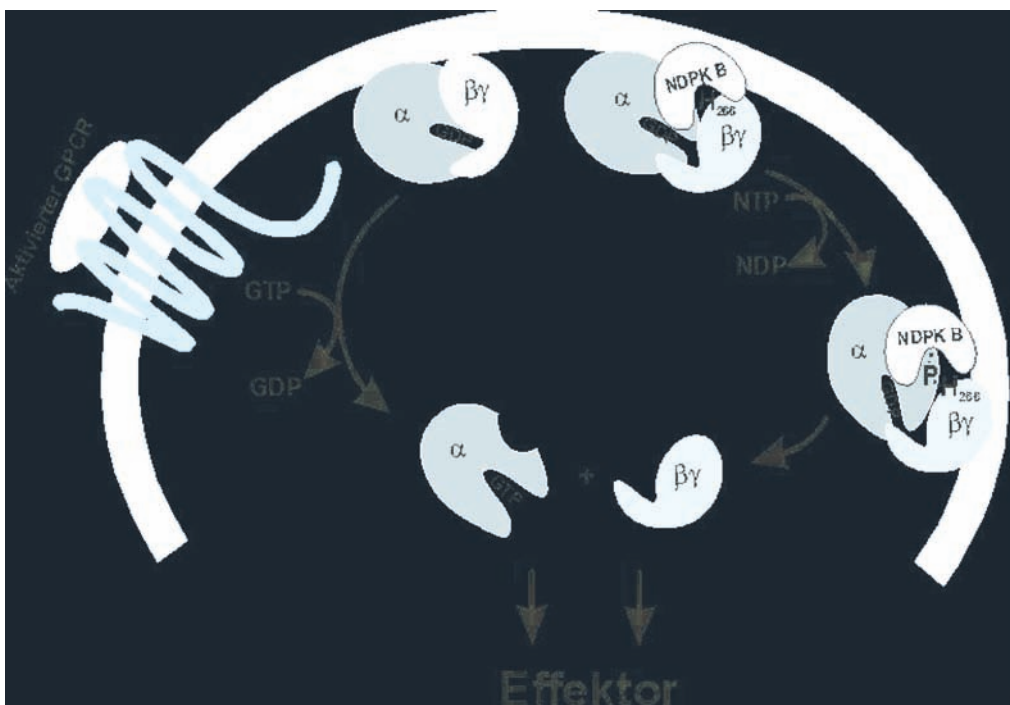
- 1.) Franz WM*, Müller OJ*, Fleischmann M, Babij P, Frey N, Müller M, Besenfelder U, Moorman AFM, Brem G, Katus HA. (1999) The 2.3 kb smooth muscle myosin heavy chain promoter directs gene expression into the vascular system of transgenic mice and rabbits. *Cardiovasc Res* 43: 1040-48. (*both authors contributed equally)
- 2.) Reichart U, Renner-Müller I, Höflich A, Müller OJ, Franz WM, Wolf E, Müller M, Brem G, Aigner B. (2000) Contrasting obesity phenotypes uncovered by partial leptin receptor gene deletion in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Com* 269:502-7
- 3.) Franz WM, Müller M, Müller OJ, Herrmann R, Rothmann T, Cremer M, Cohn RD, Voit T, Katus HA. (2000) Association of a nonsense mutation of dystrophin gene with disruption of sarcoglycan complex in X-linked dilated cardiomyopathy. *Lancet* 355:1781-85
- 4.) Franz WM, Müller OJ, Katus HA, von Degenfeld G, Steinbeck G, Boekstegers P. (2000) Myocardial-specific gene delivery. in "Molecular approaches to Heart Failure Therapy" Hasenfuß G, Marban E (eds.), Steinkopf Verlag, Darmstadt, S. 126-143
- 5.) Frey N, Franz WM, Gloeckner K, Degenhardt M, Müller M, Müller O, Merz H, Katus HA. (2000) Transgenic rat hearts expressing a human cardiac troponin T deletion reveal diastolic dysfunction and ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 47:254-64
- 6.) Müller M, Fleischmann BK, Selbert S, Ji GJ, Endl E, Middeler G, Müller OJ, Frese S, Schlenke P, Wobus AM, Hescheler J, Katus HA, Franz WM. (2000) Selection of ventricular-like cardiomyocytes from ES cells in vitro. *FASEB J* 14:2540-8
- 7.) Franz WM, Müller OJ, Katus HA. (2001) Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment. *Lancet* 358:1627-37
- 8.) Kern A, Schmidt K, Leder C, Müller OJ, Wobus CE, Bettinger K, von der Lieth CW, King JA, Kleinschmidt JA. (2003) Identification of a heparin-binding motif on AAV-2 capsids. *J Virol* 77:11072-81
- 9.) Müller OJ, Lange M, Rattunde H, Lange M, Lorenzen HP, Müller M, Frey N, Bittner C, Simonides W, Katus HA, Franz WM. (2003) Transgenic rat hearts overexpressing SERCA2a show improved contractility under baseline conditions and pressure overload. *Cardiovasc Res* 59:380-9
- 10.) Müller OJ, Kaul F, Weitzman MD, Pasqualini R, Arap W, Kleinschmidt JA, Trepel M. (2003) Random peptide libraries displayed on adeno-associated virus to select for targeted gene therapy vectors. *Nature Biotech* 21:1040-6

Arbeitsgruppe PD Dr. F. Niroomand

G-Protein-Aktivierung durch Nukleosid-Diphosphat-Kinasen (NDPK): Bedeutung für die Funktion, Hypertrophie und Insuffizienz des Herzens.

G-Proteine übertragen extrazelluläre Signale von Oberflächenmembranrezeptoren auf intrazelluläre Effektoren. Erst kürzlich konnten wir einen neuartigen, Rezeptor-unabhängigen Aktivierungsmechanismus für G-Proteine nachweisen. Diese Aktivierung erfolgt durch die Plasmamembran-assoziierte NDPK B über eine intermediäre Phosphorylierung des Histidins 266 der G-Protein β -Untereinheit. Es soll deshalb untersucht werden, inwieweit eine Mutation von G-Protein β -Untereinheiten an dieser Aminosäure (G-beta1 Δ H266L/gamma2) die Rezeptor-vermittelte und die NDPK-vermittelte G-Protein-Aktivierung in neonatalen Rattenherzmyozyten beeinflussen. In eukaryotischen Zellen sind Histidin-Kinase- und Phosphataseaktivitäten als Regulationsprinzip bislang kaum bekannt. Erst kürzlich konnte die erste Protein-Histidin-Phosphatase (PHP) in eukaryotischen Zellen identifiziert und die Primärstruktur sequenziert werden. Es soll deshalb weiter untersucht werden, welche Rolle die PHP bei der G-Protein-Regulation spielt.

Im Folgenden soll mittels Antisense-Oligonucleotid vermitteltem Gen-knock-down der nativen G-Protein β -Untereinheiten und durch RNA-Injektion vermittelter Expression der mutierten G-Protein β -Untereinheiten die funktionelle Relevanz im Zebrafischmodell untersucht werden. In einem Zellkulturmodell konnten wir eine verstärkte Aktivierung von G-Proteinen durch eine erhöhte Expression der NDPK B induzieren. In explantierten Herzen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird ein ähnliches Szenario beobachtet. Die Zunahme der Plasmamembran-assoziierten NDPK geht mit einer verstärkten Aktivierung des G-Proteins G_i einher. In der Ratte konnte eine solche Zunahme der Plasmamembran-assoziierten NDPK durch chronische Stimulation von kardialen α_1 -Adrenorezeptoren induziert werden. Diese Befunde sprechen für eine funktionelle Relevanz der NDPK-abhängigen Signaltransduktion. In transgenen Mausmodellen soll deshalb die Rolle der NDPK-vermittelten G-Protein-Aktivierung auf die Myokardhypertrophie und Insuffizienz untersucht werden.



Rezeptor-unabhängige NDPK B vermittelte G-Proteinaktivierung (Mechanismus).

Publikationen (Ausgewahl)

- 1.) Cuello, F., Schulze R., Heemeyer, F., Meyer, H.E., Lutz, S., Jakobs, K. H., Niroomand, F., Wieland, T. Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase and G protein β -subunits. I. Complex formation of NDPK B with G $\beta\gamma$ dimers and phosphorylation of His266 in G β . *J Biol Chem* 2003, 278:7220-7226
- 2.) Hippe, H.J., Lutz, S., Knorr, K., Vogt, A., Jakobs, K. H., Wieland, T., Niroomand, F. Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase and G protein β -subunits. II. Specific activation of G $_{s\alpha}$ by a NDPK B-G $\beta\gamma$ complex in H10 cells. *J Biol Chem* 2003 278:7227-7233
- 3.) Gieserich, A., Niroomand, F., Tiefenbacher, C. Role of human GTP-cyclohydrolase I and it's regulatory protein in tetrahydrobiopterin metabolism. *Basic Res Cardiol* 2003, 98:69-75
- 4.) Becker, R., Melkumov, M., Senges, J., Voss, F., Bauer, A., Michaelsen J., Weretka, S., Niroomand, F., Kuebler, W., Schoels, W. Are electrophysiologic studies needed prior to defibrillator-implantation? *PACE* 2003,26:1715-1721
- 5.) Becker, R., Haass, M., Ick, D., Krueger, C., Bauer, A., Senges-Becker, J., Voss, F., Hilbel, T., Niroomand, F., Katus, H. A., Schoels, W. Role of Nonsustained Ventricular Tachycardia and Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2003:98:259-266
- 6.) Meyborg, M., Mura, R., Tiefenbacher, C., Becker, R., Michaelsen, M., Niroomand, F. Induction of sustained polymorphic versus monomorphic ventricular tachycardias in patients at high risk for sudden cardiac death. *Heart* 2003, 89:629-632
- 7.) Tiefenbacher, C., Kapitza, J., Dietz, V., Lee, C., Niroomand, F. Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, 285:1959-1964
- 8.) Lutz, S., Mura, R., Hippe, H.J., Tiefenbacher, C., Niroomand, F. Membrane-associated nucleoside diphosphate kinase (nm23) in the heart is regulated by beta-adrenergic signaling. *Brit J Pharmacol* 2003, 140:1019-1026
- 9.) Tiefenbacher, C. P., Lee, C.H., Kapitza, J., Dietz, V., Niroomand, F. Sepiapterin reduces postischemic injury in the rat heart. *Pflugers Arch* 2003, 447:1-7
- 10.) Tiefenbacher, C. P., Friedrich, S., Bleeke, T., Vahl, C., Chen, X., Niroomand, F. ACE-inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286:H1425-1432
- 11.) Niroomand, F., Hauer, O., Tiefenbacher, C. P., Katus, H. A., Kübler, W. Influence of alcohol consumption on restenosis rate after percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation. *Heart* 2004, 90:1189-1193
- 12.) Lutz, S., Hippe, H. J., Niroomand, F., Wieland, T. Nucleoside diphosphate kinase- mediated activation of heterotrimeric G proteins. *Methods Enzymol* 2004, 390:403-418

Arbeitsgruppe Dr. W. Rottbauer

Molekulare Mechanismen der kontraktilen Dysfunktion des Herzens

Trotz intensiver Forschungsbestrebungen sind die molekularen Ursachen der kontraktilen Dysfunktion des Herzens, die eine der häufigsten Ursachen für kardiale Morbidität und Mortalität darstellen, noch weitestgehend unbekannt. Modellorganismen wie der Zebrafisch sind deshalb von Nöten, um im so genannten „forward genetic“ Verfahren mögliche Krankheitsgene zu identifizieren. Der Zebrafisch stellt ein etabliertes Vertebratenmodell zur Identifizierung genetischer Faktoren von kardialen Erkrankungen dar. In Ethylnitrosurea (ENU)-Mutagenese-Screens wurden zahlreiche Zebrafisch-Mutanten mit gestörter Herzfunktion identifiziert, die als Modelle für humane Kardiomyopathien anzusehen sind. In diesem Rahmen werden derzeit im Molekular-Genetischen-Kardiologischen Labor Dr. Rottbauer folgende drittmittelgeförderten Projekte bearbeitet:

Mitarbeiter AG Rottbauer

Dr. rer. nat. Georgia Wessels (postdoc)
Dr. rer. nat. Gerd-Jörg Rauch (postdoc)
Dipl. Biol. Steffen Just (Doktorand)
Dipl. Biochem. Alexander Grundt (Doktorand)
Dipl. Biol. Garnet Bendig (Doktorand)
Dipl. Biol. David Hassel (Doktorand)
Nicole Trano (cand. Dr. sc hum.)
Bettina Kirchmaier (Diplomantin cand. Dipl. Biol.)
Britta Vogel (Doktorandin cand. Dr. med.)
Melanie Peters (MTA)
Sabine Marquart (BTA)
Jan Geiger (cand. Dipl. Biol., HiWi)

1.)

in vivo Evaluation neuer Herz-Kreislauf Gene mittels Antisense-Oligonukleotid vermittelter Genausschaltung im Zebrafisch-Embryo

Im Nationalen Genom Forschungs Netz wurden in Genexpressionsanalysen von Patienten mit Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz und kongenitalen Herzerkrankungen sowie in Tiermodellen für entsprechende Erkrankungen mehrere hundert differentielle regulierte Gene mit bisher unbekannter Funktion identifiziert. Mittels Antisense-Technologie (Morpholino knock-down) und herzspezifischer Überexpression werden in diesem Forschungsvorhaben des „Herz-Kreislauf“ Genomnetzes die funktionelle Bedeutung dieser Gene im Herz-Kreislauf Systems des Zebrafischembryos analysiert. Für ~ 200 differentiiell regulierte werden zunächst orthologe Gene des Zebrafisch identifiziert, Morpholino-modifizierte Antisense Oligonukleotide hergestellt und in Zebrafisch-Embryonen injiziert. Die Struktur und Funktion des Herzkreislaufsystems injizierter Embryos wird systematisch analysiert. Die Expression der Gene wird mittels antisense RNA in situ Hybridisierung im Zebrafischembryo untersucht. Desweiteren wird eine Untergruppe von Genen herzspezifisch - als genetisches Mosaik oder Transgen – im Zebrafisch überexprimiert und entsprechende Zebrafischembryonen strukturell und funktionell charakterisiert.

Förderung

Bundesministerium für Bildung und Forschung: KG-CV-Netzprojekt 3 von 9/2004-8/2007.

2.)

Zebrafischmutanten - Ein Modell für Herzmuskel-erkrankungen des Menschen

In dem Forschungsvorhaben werden neue Gene und Gen-Kaskaden, die an der Entstehung der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) ursächlich beteiligt sind, identifiziert, um die Entwicklung neuer, spezifischerer Therapien zu ermöglichen. Hierzu werden 20 embryonal-letale, rezessive Zebrafischmutanten mit kardialen Kontraktionsdefekten strukturell, molekular und funktionell charakterisiert und die mutierten Gene durch positionelle Klonierung identifiziert. Die funktionelle Bedeutung der Gene in der Herzentwicklung des Zebrafisches wird mittels Antisense-Oligonukleotid-gene knock-down und herzspezifischer Überexpression näher analysiert. Mittels Mutations-Screening wird die Bedeutung der mutierten Zebrafisch-Gene bei der Entstehung humaner DCM untersucht. Desweiteren werden von den 20 neuen sowie von 8 bereits in NGFN-1 bearbeiteten Zebrafischlinien, herzspezifische cDNA-Expressionsprofile erstellt und differentiell regulierte Gene mittels antisense RNA-insitu Hybridisierung, antisense Oligonukleotide vermittelter Genausschaltung und herzspezifischer Überexpression

charakterisiert. Ein Teil der differentiell regulierte Gene wird in Säugerzelllinien überexprimiert, um deren sub-zelluläre Lokalisation und Einfluss auf basale Zellfunktionen zu untersuchen sowie in two hybrid screens deren Protein-Interaktionspartner identifiziert. In Kooperation mit M. Fishman (Novartis) sowie R. Peterson (Harvard Medical School, Boston) wird die Wirkung sogenannter kleiner Molekül-Bibliotheken auf die Zebrafischherzmутanten untersucht.

Förderung

Bundesministerium für Bildung und Forschung: KG-CV-3.2 von 9/2004-8/2007.

3.)

Die Zebrafischmutanten reggae und flatline - ein Modell zur Identifizierung essentieller Komponenten der kardialen Erregungsbildung und Erregungsausbreitung

Trotz intensiver Forschungsbestrebungen sind die molekularen Ursachen von kardialen Erregungsbildungs- und -ausbreitungsstörungen, die eine der häufigsten Ursachen für kardiale Morbidität und Mortalität darstellen, noch weitestgehend unbekannt. Modellorganismen wie der Zebrafisch sind deshalb von Nöten, um im so genannten „forward genetic“ Verfahren mögliche Krankheitsgene zu identifizieren.

In diesem Forschungsvorhaben werden aus der Gruppe der Zebrafischmutanten mit gestörter kardialer Erregungsbildung und -ausbreitung, die Mutanten reggae und flatline funktionell (Videomikroskopie, Kalziumtransienten, Elektrokardiogramm), strukturell (Histologie und Elektronenmikroskopie) und molekular (RNA in situ Hybridisierung, Antisense-Oligonukleotid-Injektion, Mikroarrays) charakterisiert, und die zugrunde liegenden Gendefekte mittels positioneller Klonierung identifiziert. Es ist zu erwarten, dass die molekulare und elektrophysiologische Charakterisierung der reggae und flatline Zebrafischmutanten zur Identifizierung neuer essentieller Genkaskaden der kardialen Erregungsbildung und Erregungsausbreitung beiträgt, und die identifizierten Gene eine entscheidende Rolle bei der Entstehung humaner Arrhythmien spielen.

Förderung

Deutsche Forschungsgemeinschaft Ro2173/2-1 und RO2173/2-2 von 8/2003-7/2006

Publikationen

- 1.) Grundt A & Rottbauer W (2004). Mutagenesis approaches in the zebrafish. In: *Encyclopic Reference of Genomics and Proteomics*. Edited by K. Ruckpaul and D. Ganten. Springer Verlag, Heidelberg
- 2.) Rottbauer W & Fishman MC (2004). Development of the heart and vasculogenesis. 107-120. In: *Inborn Errors of Development*. Edited by CJ Epstein, RP Erickson, A Waynshaw-Boris. Oxford University Press, New York
- 3.) Rottbauer, W, Saurin AJ, Lickert H, Shen X, Burns CG, Wo ZG, Kemler R, Kingston R, Wu C and Fishman MC (2002). Reptin and Pontin antagonistically regulate heart growth in zebrafish embryos. *Cell* 111: 661-672
- 4.) Rottbauer, W, Baker K, Z. Wo ZG, Mohideen M-APK, Cantiello HF, Fishman MC. (2001). Growth and function of the embryonic heart depend upon the cardiac-specific L-type calcium channel α_1 subunit. *Developmental Cell* 1: 265-275
- 5.) Rottbauer, W, Gautel M, Zehelein J, Labeit S, Franz WM, Fischer C, Vollrath B, Mall G, Dietz R, Kübler W, Katus HA. (1997). A Novel Splice Donor Site Mutation in the Cardiac Myosin Binding Protein-C Gene in Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Characterization of Cardiac Transcript and Protein. *J Clin Invest* 100 (2):475-482
- 6.) Rottbauer, W, Greten T, Müller-Bardorff M, Rempis A, Zehelein J, Grünig E, Katus HA. (1996). Troponin T: A diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J* 17, Suppl F: 3-8
- 7.) Rottbauer, W, Grünig E, Brown BD, Zehelein J, Scheffold T. (1996). A novel β -myosin heavy chain mutation in a large family suffering from dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 94, 8: 162-163
- 8.) Rottbauer, W, Zehelein J, Franz WM, Grünig E, Katus HA. (1996). A novel cardiac myosin-binding protein C splice donor site mutation is expressed on the mRNA level in cardiac tissue from a family with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 94, 8, Suppl. I:162.
Rottbauer, W, Zehelein J, Franz WM, Brown BD, Grünig E, Katus HA. (1996). Splice donor site mutation in cardiac myosin-binding protein C is expressed on the mRNA level in cardiac tissue from a family with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 17: 507
- 9.) Rottbauer, W, Brown BD, Scheffold T, Zehelein J, Grünig E, Kübler W, Katus HA. (1996). Eine bisher nicht beschriebene exonische Mutation im α -Tropomyosin-Gen kann als polymorpher Marker für eine Kopplungsanalyse bei familiärer Kardiomyopathie verwandt werden. *Z Kardiol* 85-2: 6
- 10.) Grunig E, Brown B, Franz W, Zehelein J, Rottbauer W, Frey N, Scheffold T, Katus HA. (1995). Clinical aspects and follow-up in dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 84 Suppl 4: 39-40
- 11.) Lederbogen F, Rottbauer W, Nellessen U. (1994). Noninvasive quantification of aortic and mitral insufficiency. Comparison of dynamic magnetic resonance imaging and Doppler color echocardiography. *Dtsch Med Wochenschr* 119: 611-617

Arbeitsgruppe Dr. J. Zehelein

Molekulare Ursachen kardialer Arrhythmien

Mitarbeiter

Dr. J. Zehelein, wiss. Assistent

P. Schweizer, wiss. Assistent

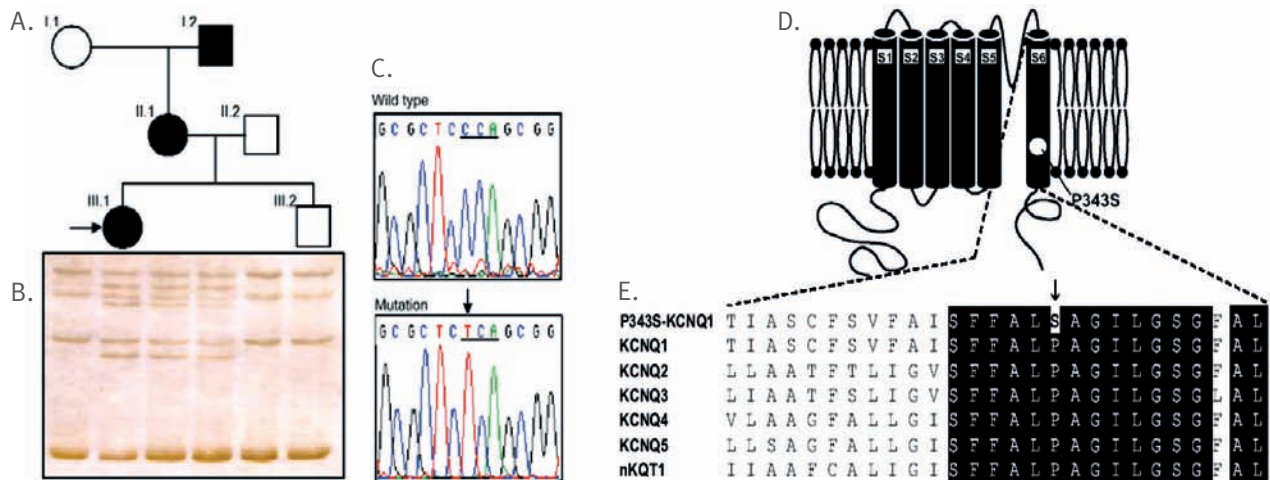
M. Bauer, MTA

S. Bauer, MTA

S. Runge, Doktorand

C. Hildebrand, Doktorand

M. Taudi, Doktorand



Mutation im KCNQ1-Gen in einer Familie mit langem QT-Syndrom:

A.: Stammbaum, Probanden I.2, II.1 und III.1 (Indexpatientin) erkrankt. B.: SSCP-Gel mit auffälligem Muster bei den drei erkrankten Probanden. C.: Sequenzanalyse mit Basenaustausch C nach T an Position 1027 des KCNQ1-Gens. D.: Diese Genmutation führt zum Aminosäureaustausch an Position 343 (Prolin zu Serin) in der S6-Transmembranregion des KCNQ1-Kaliumkanals. E.: Vergleich der Proteinstruktur der S6-Transmembran-region innerhalb der KCNQ-Kanalfamilie mit Lokalisation der Mutation in einer stark konservierten Proteindomäne.

Teilprojekte:

1.)

Identifizierung und Charakterisierung von Genmutationen bei Pat. mit angeborenen „Channelopathien“

Gene: u.a. KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, Ankyrin-B

Kooperationspartner - Intern:

Elektrophysiologie – Ambulanz;

Dr. Thomas und Karle

Extern:

Kinderklinik/HD, Rechtsmedizin/HD, Rechtsmedizin/Bonn, MPImF (Abteilung Zellphysiologie)/Heidelberg, Prof. Heinemann / Jena, weitere auswärtige Kliniken und Kinderärzte, Klinik Ludwigshafen

2.)

Hundemodell für genetische Arrhythmien mittels intramyokardialer Injektion adenoviraler LQT-Mutanten

Injektion von LQT-Mutanten in adenoviralem Shuttle in LV und anschließender elektrophysiologischer Charakterisierung

Kooperationspartner - Intern:

Elektrophysiologie – Dr. Voss, Dr. Bauer,

OMZ – Dr. Müller

Extern:

MPImF (Abteilung Zellphysiologie)/Heidelberg, Prof. Heinemann / Jena, Prof. Draguhn / HD

3.)

Mausmodelle für kardiale Arrhythmien

Kooperationspartner - Extern:

MPImF (Abteilung Zellphysiologie)/Heidelberg,

Prof. Heinemann / Jena

4.)

Etablierung eines biologischen Herzschrittmachers durch intramyokardiale Applikation von „funny channel“ transfizierten adulten mesenchymalen Stammzellen

Kooperationspartner - Intern:

MRT – Dr. Steen,

Elektrophysiologie – Dr. Voss, Dr. Karle

Extern:

Dr. Krause/ Poliklinik HD, MPImF (Abteilung Zellphysiologie)/Heidelberg, Prof. Draguhn / HD

Publikationen

1.) Zehelein J, Zhang W, Koenen M, Graf M, Heinemann SH, Katus HA (2001). Molecular cloning and expression of cERG, the ether a go-go-related gene from canine myocardium. *Pflugers Arch* 442: 188-191

2.) Zehelein J, Thomas D, Khalil M, Wimmer AB, Koenen M, Licka M, Wu K, Kiehn J, Brockmeier K, Kreye VA, Karle CA, Katus HA, Ulmer HE, Schoels W (2004). Identification and characterization of a novel KCNQ1 mutation in a family with Romano-Ward syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1690: 185-192

Preise 2003 / 2004

Name	Preis/Summe	Kurztitel
Gleissner	ISHLT Research Award (2004) \$ 40.000	IL-10 effects on endothelial T cell activation
Korosoglou	Deutsche Herzstiftung (2004) € 50.000	Entwicklung eines neuen Kontrastmittels auf der Basis von Gold-gebundenen Mikrotubuli
Most	Young Investigator Award 2004 der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin € 2.500	
Most	Louis N. and Arnold M. Katz Basic Research Price Finalist 2004 der American Heart Association (AHA) € 3.000	
Most	Travel Award 2004 der European Society of Cardiology (ESC) € 2.500	
Most	Wissenschaftspreis 2004 der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankung (DGPR) € 15.000	
Most	Wilhelm-Winterstein Preis der Deutschen Herzstiftung 2004 € 10.000	
Nelles	Posterpreis Herzinsuffizienz 2004 Herzinsuffizienz-Therapieoptimierung mittels Telemedizin: effizienter Einsatz gesundheitsökonomischer Ressourcen ? € 500	
Pleger	Forssmann Preis 2004 € 6.000	(zur Förderung eines Forschungsprojektes)
Rottbauer	Oskar Lapp Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2003 € 5.000	
Rottbauer	Georg und Sigrid Hengstberger Stipendium 2003-2005 € 50.000	
Thomas	Hans-Dengler-Forschungsstipendium für Klinische Pharmakologie (2003)	
Thomas	Max-Schaldach-Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (2004)	
Schweizer	Young Investigator Award	Biologischer Herzschrittmacher durch Stammzellen Uni Heidelberg (2004)
Zugck	ESC - Young investigator award € 250	Validation of a new score for optimised risk stratification in heart transplant candidates

Kompetitive Förderung 2003 / 2004

(nicht: Industrieförderung)

Name	Förderung/Institution/Summe	Kurztitel
Bekeredjian	BMBF 2004 € 900.000	Ultrasound targeted organ specific drug delivery
Dengler	Roche Organ Transplant Fund € 200.000	Immunogenicity of endothelial precursor cells 2004
Frey	DFG (2004-2007) € 355.000	Calsarcin-1 "knock-out"-Modell
Frey	NGFN-2 (2004-2007) € 565.000	Molecular pathways in cardiomyopathy
Gerber	DFG GE 1042/3-1	Funktion von Syntaxin-1 in der Exozytose
Hardt	DFG (2004-2007) € 180.000	Regulation der Myokardhypertrophie
Hardt	Grimmke-Stiftung 2003 € 120.000	Mechanismen der Myokardhypertrophie
Hardt	Mediz. Fakultät Uni Heidelberg (2004) € 50.000	Remodeling nach Myokardinfarkt
Ivancic	NGFN-2 (2004-2007) € 464.851	(Genetische Modifikatoren der Kardiomyopathie im Mausmodell
Ivancic	NGFN-2 (2004-2007) € 614.658	Kardiovaskulärer Primärscreen an der Maus- klinik
Ivancic	DFG (2004-2006) € 220.000	Genetik der kardiovaskulären Verkalkungen
Katus	NGFN-2 (2004-2007) € 376.796	NGFN-Koordinationsbüro
Katus	NGFN-2 (2004-2007) € 176.024	Populationsgenetik d. Herz- Kreislauf- erkrankungen
Katus	NGFN-2 (2004-2007) € 511.748	Genomik der DCM-Phänotypvariabilität
Kaya	DFG (2003-2005) € 100.000	Funktionelle Untersuchungen zur Beteiligung von Komplement / Komplementrezeptoren in der Pathogenese der Myokarditis
Kaya	Deutsche Herzstiftung € 50.000 Beteiligung	Funktionelle Untersuchungen zur (2004-2006) von MCP-1 und MIP-1 α in der Pathogenese der Myokarditis und anti-MCP-1 Genterapie

Name	Förderung/Institution/Summe	Kurztitel
Most	DFG-Stipendium Most € 33.000	S100A1 Gentherapie 03/04
Most	Forschungsförderungsprogramm Med. Fakultät Uni Heidelberg € 50.000	61/2003 Kardiale Stammzellendifferenzierung
Niroomand	DFG (2004-2006) € 150.000	NDPK: Aktivierung von G Proteinen
Pleger	Elli Lilly Stiftung € 20.000	Neue virale Shuttlesysteme für die S100A1 Gentherapie 04/05
Remppis	Baresel-Stiftung € 17.000	Molekularer Marker Risk Score der Herzinsuffizienz 2003
Remppis	Baresel-Stiftung € 17.000	Molekularer Marker Risk Score der Herzinsuffizienz 2004
Rottbauer	DFG (2003-2006) € 260.000	Zebrafischmutanten reggae und flatline
Rottbauer	Forschungsförderungsprogramm 2004, Med. Fakultät Uni Heidelberg € 50.000	Zebrafischmutanten
Rottbauer	NGFN-2 (2004-2007) € 565.000	Zebrafish model for human cardiomyopathies
Rottbauer	NGFN-2 (2004-2007) € 350.000	Knock-down platform for function genomics
Thomas	Deutsche Stiftung für Herzforschung € 40.000	„Regulation des repolarisierenden HERG Kaliumstromes im Herzen,„
Voss	Forschungsförderung Med. Fakultät 2003 € 48.035	Schlafapnoe-Diagnostik mittels 12- Kanal-EKG
Weichenhan	NGFN-2 (2004-2007) € 323.226	Neue Kandidatengene bei familiärer DCM
Weichenhan	BMBF, NGFN-2 € 319.571	Mutation screening in patients with Dilated Cardiomyopathy
Zugck	Juniorantrag Med. Fakultät HD (2003) € 49.000	Telemedizin bei Herzinsuffizienz
Zugck	BMBF, Kompetenznetz Herzinsuffizienz € 100.000	TP 10 Lebensqualität, (2003)
Zugck	Stiftung Baresel (2004) € 37.500	Aufbau der HELUMA-Datenbank

Berufungen Abt. Medizin III – Kardiologie 2003-04

PD Dr. Mathias M. Borst

wurde im November 2004 zum Chefarzt und Leiter der Abteilung Innere Medizin I, des Caritas-Krankenhauses in Bad Mergentheim berufen.

Prof. Dr. med. Jörg Kreuzer

wurde im Mai 2004 zum Chefarzt und Leiter der Abteilung Innere Medizin des St. Vincenz Krankenhauses in Limburg berufen.

Prof. Dr.med. Wolfgang Schöls

wurde im November 2004 zum Chefarzt und Leiter des Herzzentrum Duisburg, Kaiser-Wilhelm-Krankenhaus in Duisburg berufen.

Publikationen

- 1.) Afanasyeva M, Georgakopoulos D, Belardi DF, Bedja D, Fairweather D, Wang Y, Kaya Z, Gabrielson KL, Rodriguez ER, Caturegli P, Kass DA, Rose NR. Enhanced Progression of Myocarditis to Cardiomyopathy and Heart Failure in Interferon- γ Deficient Mice is Due to Impaired Upregulation of CD25 on CD4⁺ T cells. *PNAS Epub* 2004 Dec 20
- 2.) Aherrahrou, Z., Axtner, SB, Kaczmarek, PM, Jurat, A., Korff, S., Doehring, L.C., Weichenhan, D., Katus, HA, Ivandic, BT (2004). A locus on chromosome 7 determines dramatic upregulation of osteopontin in dystrophic cardiac calcification in mice. *Am J Pathol*. 164: 1379-1387
- 3.) Angermann CE, Störk S, Costard-Jäckle A, Dengler TJ, Siebert U, Tenderich G, Rahmel A, Schwarz ER, Nägele H, Wagner FM, Haaff B, Pethig K. Reduction of Cyclosporine After Introduction of Mycophenolate Mofetil Improves Chronic Renal Dysfunction in Heart Transplant Recipients. *Eur Heart J* 2004; 25:1626-34
- 4.) Bauer A, Donahue JK, Becker R, Schreiner KD, Voss F; Senges JC, Kraft P; Kuebler W; Schoels W: Pro- and antiarrhythmic effects of fast cardiac pacing in dogs with acquired forms of the long QT syndrome. *Naunyn Schmiedeberg's Archiv* 2004, 369:447-54
- 5.) Bauer A, McDonald A, Donahue JK. Pathophysiological findings in a model of persistent atrial fibrillation and severe congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 764-770
- 6.) Bauer A, McDonald A, Peller L, Rade JJ, Miller JM, Heldman AW, Marban E, Donahue JK. Heart rate control in chronic atrial fibrillation after atrioventricular nodal gene therapy. *Circulation* 2004;110(19):3115-20
- 7.) Bauer A; Becker R, Schreiner KD, Voss F; Senges JC, Kraft P; Kuebler W; Schoels W: Effects of Acute Ischemia, Early Extrabeats and Propafenone on Complex Activation Patterns and Safety Factor for Impulse Propagation in Intact and Ischemic Canine Hearts. *Life Science* 2003; 72:2751-67
- 8.) Bauer A, Koch M, Kraft P, Becker R, Kelemen K, Voss F, Senges JC, Gerlach U, Katus HA, Schoels W. The new selective IKs-blocking agent HMR 1556 restores sinus rhythm and prevents heart failure in pigs with persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2004 in Press
- 9.) Bauer A, Schoels W Risiken bei asynchroner Ventrikelstimulation. *Herzschr Elektrophys* 2004; 15: 22-26
- 10.) Bea F, Blessing E, Bennett BJ, KuoCC, Campbell LA, Rosenfeld ME. Chronic inhibition of cyclooxygenase-2 does not alter plaque composition in a mouse model of advanced unstable atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2003;60:198-204
- 11.) Bea F, Blessing E, Shelley MI, Shultz JM, Rosenfeld ME. Simvastatin inhibits expression of tissue factor in advanced atherosclerotic lesions of apolipoprotein E deficient mice independently of lipid lowering: potential role of simvastatin-mediated inhibition of Egr-1 expression and activation. *Atherosclerosis* 2003;167:187-194
- 12.) Bea F, Hudson FN, Chaitt A, Kavanagh TJ, Rosenfeld ME. The Induction of Glutathione Synthesis in Macrophages by Oxidized Low Density Lipoproteins is Mediated by Consensus Antioxidant Response Elements. *Circulation Research* 2003;92:386-393
- 13.) Bea F, Puolakkainen MH, McMillen T, Hudson FN, Mackman N, KuoCC, Campbell LA, Rosenfeld ME. Chlamydia Pneumoniae Induces Tissue Factor Expression in Mouse Macrophages via Activation of Egr-1 and the MEK-ERK1/2 Pathway. *Circulation Research* 2003;92:394-401
- 14.) Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges JC, Schreiner KD, Voss F, Hilbel T, Katus HA, Schoels W. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2003;98(4):259-66
- 15.) Becker R, Melkumov M, Senges-Becker JC, Voss F, Bauer A, Michaelsen J, Weretka S, Niroomand F, Katus HA, Schoels W. Are Electrophysiologic Studies Needed Prior to Defibrillator Implantation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(8):1715-1721
- 16.) Becker R, Ruf-Richter J, Senges-Becker JC, Bauer A, Weretka S, Voss F, Katus HA, Schoels W. Patient Alert in Implantable Cardioverter Defibrillators: Toy or Tool? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:95-8
- 17.) Becker R, Schoels W. Ablation of Atrial Fibrillation: Energy sources and navigation tools. *J Electrocardiol* 2004;37:55-62
- 18.) Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges-Becker J, Voss F, Hilbel T, Niroomand F, Katus HA, Schoels W. Role of Nonsustained Ventricular Tachycardia and Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2003;98:259-266

- 19.) Becker R, Melkumov M, Senges J, Voss F, Bauer A, Michaelsen J, Weretka S, Niroomand F, Kuebler W, Schoels W. Are electrophysiologic studies needed prior to defibrillator-implantation? *PACE* 2003;26:1715-1721
- 20.) Bekeredjian R and Shohet R V. Cardiovascular gene therapy: angiogenesis and beyond. *Am J Med Sci* 327(3) 139-148
- 21.) Bekeredjian R, Chen S, Pan W, Grayburn P A and Shohet RV. Effects of ultrasound-targeted microbubble destruction on cardiac gene expression. *Ultrasound Med Biol Ultrasound in Medicine & Biology* 30(4) 539-543, 2004
- 22.) Bibra von H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L: Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 90,1483-4, 2004
- 23.) Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM, Liliensiek B, Dehmer T, Morcos M, Sayed AA, Andrassy M, Schiekofer S, Schneider JG et al. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. *J Clin Invest Journal of Clinical Investigation* 114(12) 1741-1751
- 24.) Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, Hidden-Lucet F, Barnay C and Investigators, P. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace Europace* 6(5) 371-379
- 25.) Blessing E*, Bea F*, Kuo CC, Campbell LA, Rosenfeld ME. Lesion progression and plaque composition are not altered in older apo E^{-/-} mice lacking Tumor Necrosis Factor- α receptor p55. *Atherosclerosis* 2004;176:227-232
- 26.) Bonnemeier H, Wiegand UK, Giannitsis E, Schullenburg S, Hartmann F, Kurowski V, Bode F, Tolg R, Katus HA, Richardt G. Temporal repolarization inhomogeneity and reperfusion arrhythmias in patients under-going successful primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: impact of admission troponin T. *Am Heart J* 2003; 145: 484-92
- 27.) Chun KR., Koenen M, Katus HA and Zehelein J. Expression of the IKr components KCNH2 (rERG) and KCNE2 (rMiRP1) during late rat heart development. *Exp Mol Med Experimental & Molecular Medicine*. 36(4) Korea (South) 367-371, 2004. *Clin.Nephrol* 2003; 60: S75-80
- 28.) Cuello F, Schulze R, Heemeyer F, Meyer HE, Lutz S, Jakobs KH, Niroomand F, Wieland T. Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase and G protein β -subunits. I. Complex formation of NDPK B with G $\beta\gamma$ dimers and phosphorylation of His266 in G β . *J Biol Chem* 2003, 278:7220-7226
- 29.) Dengler TJ*, Schoels M*, Richter R, Giese T, Meuer SC. Detection of cardiac allograft rejection by real-time PCR analysis on circulating mononuclear cells. *Clin Transplant* 2004;18: 513-517 (* equal contribution)
- 30.) Dikow R, Kihm LP, Zeier M, Kapitzka J, Tornig J, Amann K, Tiefenbacher C and Ritz E. Increased infarct size in uremic rats: reduced ischemia tolerance? *J Am Soc Nephrol Journal of the American Society of Nephrology* 15(6) 1530-1536, 2004
- 31.) Donahue JK, Bauer A, Kikuchi K, McDonald AD. Gene transfer techniques for cardiac arrhythmias. *Ann Med* 2004;36 Suppl 1:98-105
- 32.) Dubart AE, da Silva GC, Bekeredjian R, Hansen A, Korosoglou G, Hardt S, Rosenberg M, Ferrari N, Hoerig B, Zehelein J, Kuecherer H: Real-time myocardial contrast echocardiography for the detection of stress-induced myocardial ischemia. Comparison with 99mTc-sestamibi single photon emission computed tomography. *Z Kardiol* 93:890-6, 2004
- 33.) Duby R, Richardson JA, Katus HA, Hill JA, Olson EN. Mice lacking calsarcin-1 are sensitized to calcineurin signalling and display accelerated cardiomyopathy in response to pathological biomechanical stress. *Nat Med* (2004) 10:1336-43
- 34.) Ehlermann P, Mirau W, Jahn J, Remppis A and Sheikhzadeh A. Predictive value of inflammatory and hemostatic parameters, atherosclerotic risk factors, and chest x-ray for aortic arch atheromatosis. *Stroke* 35(1) 34-39, 2004
- 35.) Ehlermann P, Remppis A and Katus HA. [Papillary muscle rupture due to cardiac contusion]. *Z Kardiol* 93(10) 763-764, 2004
- 36.) Ernst S, Ouyang F, Linder C, Hertting K, Stahl F, Chun J, Hachiya H, Krumsdorf U, Antz M and Kuck KH. Modulation of the slow pathway in the presence of a persistent left superior caval vein using the novel magnetic navigation system Niobe. *Europace Europace* 6(1) 10-14, 2004
- 37.) Evans JH, Gerber SH, Murray D, Leslie CC: The calcium binding loops of the cytosolic phospholipase A2 C2 domain specify targeting to Golgi and ER in live cells. *Mol Biol Cell* 15: 371-386, 2004

- 38.) Fink C, Risse F, Buhmann R, Ley S, Meyer F J, Plathow C, Puderbach M and Kauczor HU. Quantitative analysis of pulmonary perfusion using time-resolved parallel 3D MRI - initial results. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 176(172):170-174, 2004
- 39.) Frey N, Barrientos T, Shelton JM, Frank D, Rutten H, Gehring D, Kuhn C, Lutz M, Rothermel B, Bassel-Duby R et al. Mice lacking calstabin-1 are sensitized to calcineurin signaling and show accelerated cardiomyopathy in response to pathological biomechanical stress. *Nat Med Nature Medicine* 10(12) 1336-1343, 2004
- 40.) Frey N, Katus HA, Olson EN and Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 109(13) 1580-1589, 2004
- 41.) Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy. The good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* (2003) 65:45-79
- 42.) Fujita T, Asai T, Andrassy M, Stern DM, Pinsky DJ, Zou YS, Okada ., Naka Y, Schmidt AM and Yan SF. PKC β regulates ischemia/reperfusion injury in the lung. *J Clin Invest Journal of Clinical Investigation* 113(11) 1615-1623, 2004
- 43.) Garcia J, Gerber SH, Sugita S, Südhof TC, Rizo J: A conformational switch in the Piccolo C2A-domain regulated by alternative splicing. *Nat Struct Mol Biol* 11: 45-53, 2004
- 44.) Giannitsis E, Katus HA. 99th percentile and analytical imprecision of troponin and creatine kinase-MB mass assays: an objective platform for comparison of assay performance. *Clin Chem* 2003; 49: 1248-9
- 45.) Giannitsis E, Katus HA. Comparison of cardiac troponin T and troponin I assays-implications of analytical and biochemical differences on clinical performance. *Clin Lab* 2004; 50: 521-8
- 46.) Giannitsis E, Katus HA. Still unresolved issues with brain-type natriuretic peptide measurement in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2003; 31: 2703-4
- 47.) Giannitsis E, Katus HA. Troponin T release in hemodialysis patients. *Circulation* 2004; 110: e25-6
- 48.) Giannitsis E and Stierle. Erworbene Herzklappenfehler. In: *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer Verlag, Herausgeber H. Renz-Polster, J. Braun, 2. Auflage, 2003, S.138-155
- 49.) Giese T, Zeier M, Schemmer P, Uhl W, Schoels M, Dengler TJ, Buechler M, Meuer SC, Monitoring of NFAT-regulated gene expression in the peripheral blood of allograft recipients. *Transplantation* 2004;77:339-44
- 50.) Gieserich A, Niroomand F, Tiefenbacher C. Role of human GTP-cyclohydrolase I and its regulatory protein in tetrahydrobiopterin metabolism. *Basic Res Cardiol* 2003, 98:69-75
- 51.) Gleissner CA, Klingenberg R, Schaefer S, Koch A, Sack FU, Schnabel PA, Zimmermann R, Katus HA, Dengler TJ. Relation of reduced hemoglobin levels with impaired renal function and survival after heart transplantation. *Transplantation* 2004;77:710-7
- 52.) Gleissner CA, Zehelein J, Sack FU, Schnabel P, Haass M, Dengler TJ. Extended experience and subgroup analysis using cardiac troponin T for rejection monitoring after heart transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:284-291
- 53.) Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB and Sauer G. [Position paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Current edition of 25 March 2003 by the governing body of the German Society of Cardiology-Heart- and Cardiovascular Research, revised by request of the governing body via the Prevention Project Group]. *Z Kardiol* 93 Suppl 2 II43-45, 2004
- 54.) Grundt A & Rottbauer W (2004). Mutagenesis approaches in the zebrafish. In: *Encyclopic Reference of Genomics and Proteomics*. Edited by K. Ruckpaul and D. Ganten. Springer Verlag, Heidelberg. Grünig E*, Benz A*, Mereles, D, Unnebrink K, Kuecherer H, Haas M, Kübler W, Katus HA. Prognostic value of serial assessment in familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2003;5:55-62
- 55.) Grünig E*; Miltenberger-Miltenyi G; Zimmermann R; Gorenflo M; Mereles D; Arnold K; Naus B; Wilkens H; Benz A; Hippel A; Ulmer HE; Kübler W; Katus HA; Bartram CR; Schranz D; Janssen B. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res* 2004;56:571-578
- 56.) Haberkorn U, Beuter P, Kubler W, Eskerski H, Eisenhut M, Kinscherf R, Zitzmann S, Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A and Altmann A. Iodide kinetics and dosimetry in vivo after transfer of the human sodium iodide symporter gene in rat thyroid carcinoma cells. *J Nucl Med* 45(5)827-833, 2004
- 57.) Hansen A, Bekeredjian R, Korosoglou G, Wolf D, Filusch A, Kuecherer H: Fourier Phase Analysis can be used to objectively analyze real-time myocardial contrast echocardiograms. *Int J Cardiovasc Imag* 20(4):241-248, 2004

- 58.) Hansen A, Hardt SE, Pekrul I, Filusch A, Bekeredjian R, Kuecherer H: Detection of acute myocardial ischemia during pharmacological stress in graded coronary artery stenosis: Analysis of left ventricular asynchrony using Fourier Phase Imaging in pigs. *Int J Cardiac Imag* 19(2), 107-115, 2003
- 59.) Hansen A, Kumar A, Wolf D, Filusch A, Gross ML, Mueller S, Katus H, Kuecherer H: Evaluation of cardioprotective effects of recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-Ig (rPSGL-Ig) in myocardial ischemia-reperfusion injury by real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 44(4):887-91, 2004
- 60.) Hardt SE, Tomita H, Katus HA and Sadoshima J. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2Bepsilon by glycogen synthase kinase-3beta regulates beta-adrenergic cardiac myocyte hypertrophy. *Circ Res Circulation Research* 94(7) 926-935, 2004
- 61.) Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, Elliott CG, Sablotzki A, Czeslick E, Gruenig E, Friedrich I, Schubert S, Borgermann J, Hentschel T. First experiences with the stable prostacyclin analog iloprost in the evaluation of the heart transplant candidates with increased pulmonary vascular resistance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:960-962
- 62.) Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, Elliott CG, Robbins IM, Olschewski H, McLaughlin V, Gruenig E, Kermeen F, Laitinen T, Morrell NW, Trembath RC, Halme M, Raisanen-Sokolowski A. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865-871
- 63.) Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 6(3) 343-350, 2004
- 64.) Hippe HJ, Lutz S, Cuello F, Knorr K, Vogt A, Jakobs KH, Wieland T, Niroomand F (2003) Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase (NDPK) B and Gbeta subunits. Specific activation of Galpha by an NDPK B.Gbetagamma complex in H10 cells. *J Biol Chem* 278: 7227-7233
- 65.) Hippe HJ, Lutz S, Knorr K, Vogt A, Jakobs KH, Wieland T, Niroomand F. Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase and G protein β -subunits. II. Specific activation of $G_{s\alpha}$ by a NDPK B-G $\beta\gamma$ complex in H10 cells. *J Biol Chem* 2003, 278:7227-7233
- 66.) Jaffe AS and Katus HA. Acute coronary syndrome biomarkers: the need for more adequate reporting. *Circulation* 110(2) 104-106, 2004
- 67.) Jäger J, Weichenhan D, Ivandic B, Spang R. Early diagnostic marker determination for microarray based clinical studies. Submitted to *Statist. Appl. Genet. Mol. Biol.*
- 68.) Jahn J, Hellmann I, Maass M, Giannitsis E, Dalhoff K, Katus HA. Time-Dependent Changes of hs-CRP Serum Concentration in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Herz* 2004; 29: 795-801
- 69.) Kamimura M, Bea F, Akizawa T, Katus HA, Kreuzer J, Viedt C. Platelet-derived growth factor induces tissue factor expression in vascular smooth muscle cells via activation of Egr-1. *Hypertension* 2004;44:944-951
- 70.) Karle C, Gehrig T, Wodopia R, Hoschele S, Kreye VA, Katus HA, Bartsch P and Mairbaurl H. Hypoxia-induced inhibition of whole cell membrane currents and ion transport of A549 cells.[erratum appears in *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004 Oct;31(4):L890]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286(6) L1154-1160
- 71.) Kathofer S, Rockl K, Zhang W, Thomas D, Katus H, Kiehn J, Kreye V, Schoels W, Karle C. Human beta(3)-adrenoreceptors couple to KvLQT1/MinK potassium channels in Xenopus oocytes via protein kinase C phosphorylation of the KvLQT1 protein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003 Aug;368(2):119-26
- 72.) Kern A, Schmidt K, Leder C, Müller OJ, Wobus CE, Bettinger K, von der Lieth CW, King JA, Kleinschmidt JA. 2003. Identification of a heparin-binding motif on AAV-2 capsids. *J Virol*. 2003; 77: 11072-81
- 73.) Kiesecker C, Zitron E, Luck S, Bloehs R, Scholz EP, Kathofer S, Thomas D, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA, Kiehn J. Class Ia anti-arrhythmic drug ajmaline blocks HERG potassium channels: mode of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004 Dec;370(6):423-35
- 74.) Klingenberg R, Koch A, Schnabel P, Sack FU, Haass M, Dengler TJ. Histological rejection of ISHLT grade 3A late after heart transplantation - a distinct clinical entity? *J Heart and Lung Transplant* 2003;22:1005-13
- 75.) Koehler R*, Grünig E*, Pauciulo MW*, Hoepfer MM, Olschewski H, Wilkens H, Halank M, Winkler J, Ewert R, Bremer H, Kreuzer S, Janssen B, Nichols WC. Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2004;41:e237

- 76.) Korosoglou G, Da Silva KG, Hansen A, Hardt S, Browatzki M, Kranzhoefer R, Kuecherer H. Ultrasound contrast agents can Influence the Respiratory Burst Activity of Human Neutrophil Granulocytes. *Ultrasound Med & Biol* 2004;30:75-81
- 77.) Korosoglou G, Da Silva KG, Labadze N, Dubart AE, Hansen A, Rosenberg M, Zehelein J, Kuecherer H. Real-time myocardial contrast echocardiography for pharmacologic stress testing: is quantitative estimation of myocardial blood flow reserve necessary? *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1-9
- 78.) Korosoglou G, Hansen A, Hoffend J, Gavrilovic G, David W, Zehelein J, Haberkorn U, Kuecherer H. Comparison of Real-time Myocardial Contrast Echocardiography for the Assessment of Myocardial Viability with 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Dobutamine Stress Echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;94:570-6
- 79.) Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1225-31
- 80.) Kristen AV, Dengler TJ, Meyer FJ. Dyspnoe bei Lungenrestriktion und Myokardhypertrophie – Amyloidose. *Pneumologie* 2004 (1): 106-108
- 81.) Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K and Sievert H. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients.[see comment]. *J Am Coll Cardiol Review* 43(2) 302-309, 2004
- 82.) Kubler W. [Perspectives in cardiological research]. *Z Kardiol Review* 93(8) 577-582, 2004
- 83.) Kubler W. [Primary prevention of coronary heart disease with aspirin]. *Z Kardiol German* 93 Suppl 2 1133-36, 2004
- 84.) Kurz K, Katus HA, Giannitsis E. Vom Symptom zur Diagnose. Ischämiediagnostik. *Herz* 2004; 29: 575-581
- 85.) Lehrke S, Katus HA, Giannitsis E. Admission Troponin T predicts benefits abciximab administration after successful primary percutaneous intervention for acute ST-segment myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1214-1220
- 86.) Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Mueller Bardorff M, Wiegand UKH, Katus HA, Giannitsis E. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem* 2004; 50: 1560-7
- 87.) Ley S, Kreitner KF, Fink C, Heussel CP, Borst MM and Kauczor HU. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol Review* 14(3) 359-368, 2004
- 88.) Löwe B, Gräfe K, Ufer Christiane, Kroenke Kurt, Grünig E, Herzog Wolfgang, Borst Mathias M. Anxiety and Depression in Patients With Pulmonary Hypertension. *Psychosom Med* 2004;66:831-836
- 89.) Lu J, Lu Z, Voss F, Schoels W. Results of invasive electrophysiologic evaluation in 268 patients with unexplained syncope. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003;23:278-9
- 90.) Lutz S, Hippe HJ, Niroomand F, Wieland T. (2004) Nucleoside Diphosphate Kinase – Mediated Activation of Heterotrimeric G-Proteins. *Methods Enzymol* 390: 403-18
- 91.) Lutz S, Mura R, Hippe HJ, Tiefenbacher C, Niroomand F. Membrane-associated nucleoside diphosphate kinase (nm23) in the heart is regulated by beta-adrenergic signaling. *Brit J Pharmacol* 2003, 140:1019-1026
- 92.) Mazak I, Fiebeler A, Muller DN, Park JK, Shagdarsuren E, Lindschau C, Dechend R, Viedt C, Pilz B, Haller H and Luft FC. Aldosterone potentiates angiotensin II-induced signaling in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 109(22) 2792-2800, 2004
- 93.) Meyborg M, Mura R, Tiefenbacher C, Becker R, Michaelsen M, Niroomand F. Induction of sustained polymorphic versus monomorphic ventricular tachycardias in patients at high risk for sudden cardiac death. *Heart* 2003, 89:629-632
- 94.) Meyer FJ, Borst MM, Wessendorf TE. Massive tumor after pleural biopsy – Pleuramesotheliom. *Pneumologie* 2004 (1): 35-37
- 95.) Meyer FJ, Ley S, Borst MM. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2004 (1): 83-94
- 96.) Mletzko R, Anselme F, Klug D, Schoels W, Bowes R, Iscolo N, Nitzsche R, Sadoul N and Slow VT. S. I. Enhanced specificity of a dual chamber ICD arrhythmia detection algorithm by rate stability criteria. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(8) 1113-1119, 2004
- 97.) Most P*, Pleger ST*, Volkens M*, Heidt B, Boerries M, Weichenhan D, Löffler E, Janssen PM, Eckhart AD, Martini J, Williams ML, Katus HA, Remppis A, Koch WJ. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. *J Clin Invest* 2004 Dec;114(11):1550-63

- 98.) Most P, Eicher C, Volkens M, Plegler ST and Katus H A. Hope for a broken heart? *Trends Biotechnol Trends in Biotechnology* 22(10) 487-489, 2004
- 99.) Motiwala T, Goshal K, Das A, Majumder S, Weichenhan D, Wu Y-Z, Holman K, James SJ, Jacob ST, Plass C. (2003). Suppression of the protein tyrosine phosphatase receptor type O gene (PTPRO) by methylation in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 22: 6319-31
- 100.) Müller OJ, Kaul F, Weitzman MD, Pasqualini R, Arap W, Kleinschmidt JA, Trepel M. (2003) Random peptide libraries displayed on adeno-associated virus to select for targeted gene therapy vectors. *Nature Biotech* 21:1040-6
- 101.) Müller OJ, Lange M, Rattunde H, Lange M, Lorenzen HP, Müller M, Frey N, Bittner C, Simonides W, Katus HA, Franz WM. (2003) Transgenic rat hearts overexpressing SERCA2a show improved contractility under baseline conditions and pressure overload. *Cardiovasc Res* 59:380-9
- 102.) Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S, Coccolo F, Ventura C, Phillips JA 3rd, Knowles JA, Janssen B, Eickelberg O, Eddahibi S, Herve P, Nichols WC, Elliott G. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:33-39
- 103.) Niroomand F. Evidenz-basierte Medizin. Das Individuum bleibt auf der Strecke. *Dt Ärzteblatt* 2004, 26:1560-64
- 104.) Niroomand F, Hauer O, Tiefenbacher CP, Katus HA, Kübler W. Influence of alcohol consumption on restenosis rate after percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation. *Heart* 2004, 90:1189-1193
- 105.) Perz JB, Schonland SO, Hundemer M, Kristen AV, Dengler TJ, Zeier M, Linke RP, Ho AD, Goldschmidt H. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of AL amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Brit J Haematol* 2004;127:543-551
- 106.) Rauch B & Zugck C. Chronische Herzinsuffizienz – Wissenschaftliche Erkenntnisse in der klinischen Praxis umsetzen. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2004; 3: 148-9
- 107.) Remppis A*, Plegler ST*, Most P, Lindenkamp J, Ehlermann P, Schweda C, Löffler E, Weichenhan D, Zimmermann W, Eschenhagen T, Koch WJ, Katus HA. S100A1 gene transfer: a strategy to strengthen engineered cardiac grafts. *J Gene Med* 2004 Apr; 6(4):387-94
- 108.) Remppis A, Plegler ST, Most P, Lindenkamp J, Ehlermann P, Löffler E, Weichenhan D, Weil J, Eschenhagen T, Koch WJ, Katus HA. (2004). S100A1 gene transfer : A strategy to strengthen engineered cardiac grafts. *J Gene Medicine* 6: 387-394
- 109.) Rindermann M *, Grünig E*, Hippel A*, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G, Mereles D, Arnold K, Pauciulo M, Nichols W, Olschewski H, Hoepfer MM, Winkler J, Katus HA, Kübler W, Bartram CR, Janssen B. Primary pulmonary hypertension may be a heterogeneous Disease with a second locus on chromosome 2q31, *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2237-44
- 110.) Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, Giannitsis E, Ladenson JH, Apple FS. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin Chem* 2004; 50: 2205-13
- 111.) Rottbauer W & Fishman MC (2004). Development of the heart and vasculogenesis. 107-120. In: *Inborn Errors of Development*. Edited by CJ Epstein, RP Erickson, A Waynshaw-Boris. Oxford University Press, New York.
- 112.) Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, Fowler MB, Coats AJ, Castaigne A, Scherhag A et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol* 43(8) 1423-1429, 2004
- 113.) Rudofsky G, Jr., Isermann B, Schilling T, Schiekofer S, Andrassy M, Schneider JG, Morcos M, Humpert P M, Sayed AA, Witte S et al. A 63bp deletion in the promoter of rage correlates with a decreased risk for nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112(3) 135-141, 2004
- 114.) Rudolf M, Ivandic B, Winkler J and Schmidt-Erfurth U. [Accumulation of lipid particles in Bruch's membrane of LDL receptor knockout mice as a model of age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 101(7) 715-719, 2004
- 115.) Schlenker T, Meyer FJ, Elsing Ch. Angeborene Defekte des Membrantransportsystems, Zystische Fibrose. In: Schölmerich (Hrsg.), *Therapie in Klinik und Praxis* Springer 2004
- 116.) Schoels M, Dengler TJ, Richter R, Meuer SC and Giese T. Detection of cardiac allograft rejection by real-time PCR analysis of circulating mononuclear cells. *Clin Transplant* 18(5) 513-517, 2004

- 117.) Scholz EP, Zitron E, Kiesecker C, Lueck S, Kathofer S, Thomas D, Weretka S, Peth S, Kreye VA, Schoels W, Katus HA, Kiehn J, Karle CA. Drug binding to aromatic residues in the HERG channel pore cavity as possible explanation for acquired Long QT syndrome by antiparkinsonian drug budipine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2003 Nov;368(5):404-14
- 118.) Schreiner KD, Kelemen K, Zehelein J, Becker R, Senges JC, Bauer A, Voss F, Kraft P, Katus HA, Schoels W. Biventricular hypertrophy in dogs with chronic AV block: effects of cyclosporin A on morphology and electrophysiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H2891-8
- 119.) Schreiner KD, Voss F, Senges JC, Becker R, Kraft P, Bauer A, Kelemen K, Kuebler W, Vos MA, Schoels W. Tridimensional activation patterns of acquired torsade-de-pointes tachycardias in dogs with chronic AV-block. *Basic Res Cardiol* 2004;99:288-98
- 120.) Steen H, Lehrke S, Giannitsis E. Nichtinvasive Bildgebungsverfahren in der Kardiologie – Ergänzung oder Konkurrenz ?. In: Praxis der interventionellen Koronartherapie. Herausgeber Richardt G und Tölg R, S.120-133, *Unimed Verlag* 2004
- 121.) Thomas D, Becker R, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2004) Radiation therapy-induced electrical reset of an implantable cardioverter defibrillator device located outside the irradiation field. *J Electrocardiol* 37: 73-74
- 122.) Thomas D, Gut B, Karsai S, Wimmer AB, Wu K, Wendt-Nordahl G, Zhang W, Kathöfer S, Schoels W, Katus HA, Kiehn J, Karle CA (2003) Inhibition of cloned HERG potassium channels by the antiestrogen tamoxifen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 368: 41-48
- 123.) Thomas D, Hammerling BC, Wimmer AB, Wu K, Ficker E, Kuryshv YA, Scherer D, Kiehn J, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2004) Direct block of hERG potassium channels by the protein kinase C inhibitor bisindolylmaleimide I (GF109203X). *Cardiovasc Res* 64: 467-476
- 124.) Thomas D, Hammerling BC, Wu K, Wimmer AB, Ficker EK, Kirsch GE, Kochan MC, Wible BA, Scholz EP, Zitron E, Kathofer S, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA, Kiehn J. Inhibition of cardiac HERG currents by the DNA topoisomerase II inhibitor amsacrine: mode of action. *Br J Pharmacol* 2004 Jun;142(3):485-94
- 125.) Thomas D, Karle CA, Kiehn J (2004) Modulation of HERG potassium channel function by drug action. *Ann Med* 36 (suppl. 1):41-46
- 126.) Thomas D, Kathofer S, Zhang W, Wu K, Wimmer AB, Zitron E, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA, Kiehn J (2003) Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K⁺ current, HERG and KvLQT1/minK potassium channels. *Br J Pharmacol* 140: 996 – 1002
- 127.) Thomas D, Kiehn J, Katus HA, Karle CA (2003) Defective protein trafficking in hERG-associated hereditary long QT syndrome (LQT2): Molecular mechanisms and restoration of intracellular protein processing. *Cardiovasc Res* 60: 239-245
- 128.) Thomas D, Kiehn J, Katus HA, Karle CA (2004) Adrenergic regulation of the rapid component of the cardiac delayed rectifier potassium current, IKr, and the underlying hERG ion channel. *Basic Res Cardiol* 99: 279-287
- 129.) Thomas D, Wimmer AB, Wu K, Hammerling BC, Ficker EK, Kuryshv YA, Kiehn J, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2004) Inhibition of human ether-a-go-go-related gene potassium channels by α_1 -adrenoceptor antagonists prazosin, doxazosin, and terazosin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369: 462-472
- 130.) Thomas D, Wu K, Kathöfer S, Katus HA, Schoels W, Kiehn J, Karle CA (2003) The antipsychotic drug chlorpromazine inhibits HERG potassium channels. *Br J Pharmacol* 139: 567-574
- 131.) Thomas D, Wu K, Wimmer AB, Zitron E, Hammerling BC, Kathofer S, Lueck S, Bloehs R, Kreye VA, Kiehn J, Katus HA, Schoels W, Karle CA. Activation of cardiac human ether-a-go-go related gene potassium currents is regulated by α_1 -adrenoceptors. *J Mol Med* 2004 Dec;82(12):826-37
- 132.) Thomas D, Zhang W, Wu K, Wimmer AB, Gut B, Wendt-Nordahl G, Kathöfer S, Kreye VAW, Katus HA, Schoels W, Kiehn J, Karle CA (2003) Regulation of HERG potassium channel activation by protein kinase C independent of direct phosphorylation of the channel protein. *Cardiovasc Res* 59: 14-26
- 133.) Tiefenbacher C, Kapitza J, Dietz V, Lee C, Niroomand F. Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, 285:1959-1964
- 134.) Tiefenbacher CP, Friedric, S, Bleeke T, Vahl C, Chen X, Niroomand F. ACE-inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286: H1425-1432
- 135.) Tiefenbacher CP, Lee CH, Kapitza J, Dietz V, Niroomand F. Sepiapterin reduces postischemic injury in the rat heart. *Pflugers Arch* 2003, 447:1-7

- 136.) Vied C, Fei J, Krieger-Brauer HI, Brandes RP, Teupser D, Kamimura M, Katus HA and Kreuzer J. Role of p22phox in angiotensin II and platelet-derived growth factor AA induced activator protein 1 activation in vascular smooth muscle cells.[see comment]. *J Mol Med* 82(1) 31-38, 2004
- 137.) Von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Rudofsky G, Schmidt N, Barosch P, Hamann A, Morcos M, Kreuzer J, Bierhaus A et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 27(12) 2925-2929, 2004
- 138.) Vos MA, Schoels W. Tridimensional activation patterns of acquired torsade-de-pointes-arrhythmias in dogs with chronic AV-block. *Basic Res Cardiol* 2004;99:288-98
- 139.) Voss F, Bludau HB, Haller C. Mitral valve endocarditis: an uncommon cause of myocardial infarction. *Z Kardiol* 2003;92:686-8
- 140.) Weretka S, Michaelsen J, Becker R, Karle CA, Voss F, Hilbel T, Osswald BR, Senges JC, Kuebler W, Schoels W. Ventricular oversensing: A study on 101 patients implanted with dual chamber defibrillators and two different lead systems. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 Jan;26(1 Pt 1):65-70
- 141.) Willich SN, Muller-Nordhorn J, Sonntag F, Voller H, Meyer-Sabellek W, Wegscheider K, Windler E and Katus HA. Economic evaluation of a compliance-enhancing intervention in patients with hypercholesterolemia: design and baseline results of the Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals (ORBITAL) study. *Am Heart J* 148(6) 1060-1067, 2004
- 142.) Wren JD, Bekeredjian R, Stewart JA, Shohet RV and Garner HR. Knowledge discovery by automated identification and ranking of implicit relationships. *Bioinformatics* 20(3) 389-398, 2004
- 143.) Zehelein J, Thomas D, Khalil M, Wimmer AB, Koenen M, Licka M, Wu K, Kiehn J, Brockmeier K, Kreye VA et al. Identification and characterisation of a novel KCNQ1 mutation in a family with Romano-Ward syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1690(3) 185-192, 2004
- 144.) Zitron E, Kiesecker C, Lück S, Kathöfer S, Thomas D, Kreye V, Kiehn J, Katus HA, Schöls W, Karle CA (2004) Human cardiac inwardly rectifying current I(Kir2.2) is upregulated by activation of protein kinase A. *Cardiovasc Res* 63: 520 – 527
- 145.) Zitron E, Kiesecker C, Scholz EP, Lück S, Bloehs R, Kathöfer S, Thomas D, Kiehn J, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2004) Inhibition of HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 370: 146 – 156
- 146.) Zugck C, Loßnitzer D, Backs J, Kristen A, Kinscherf R, Haass M. Increased Cardiac Norepinephrine Release in Spontaneously Hypertensive Rats: Role of Presynaptic Alpha-2A Adrenoceptors. *J Hypertension* 2003; 21: 1-7

Anschriften und Kontakt

Ärztlicher Direktor und Geschäftsführender Direktor

Professor Dr. Hugo A. Katus

Direktionssekretariat

Frau Astrid Benning

Telefon 06221 56-8670, Fax 56-5516

Frau Ruth Fischer

E-mail: Sekretariat_Katus@med.uni-heidelberg.de

Privatsprechstunde

Frau Margarethe Kampp

Telefon 06221 56-8672, Fax 56-5516

E-mail: Margarethe_Kampp@med.uni-heidelberg.de

Oberarztsekretariat

Frau Ramona Weser

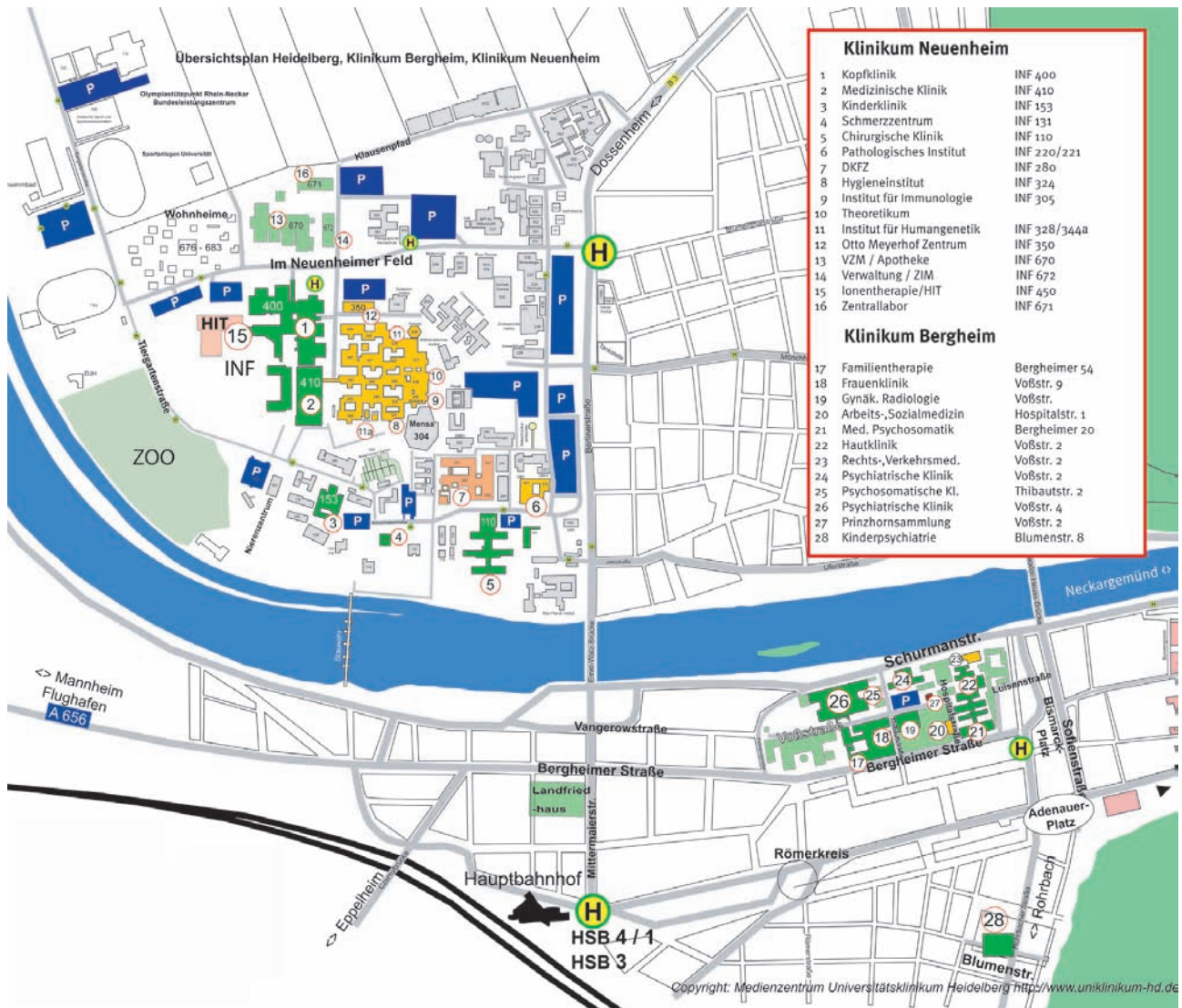
Telefon (06221) 56-8676, Fax 56-5516

E-mail: Ramona_Weser@med.uni-heidelberg.de

Wichtige Telefonnummern

Klinik-Pforte	06221 56-8611
Anmeldung kardiologische Ambulanz	06221 56-8693
Herzkatheter-Anmeldung	06221 56-38026
Kardiologische Intensivstation	06221 56-8877 oder -8878
Servicetelefon für Defibrillatorpatienten	06221 56-8855
Chest-Pain-Unit (Notaufnahme)	06221 56-8080
Station Erb	06221 56-8797
Station Frerichs	06221 56-8844

Lageplan



Erreichbarkeit und Parken

Die neue Klinik kann mit öffentlichen Verkehrsmitteln und dem PKW angefahren werden. Vor dem Gebäude befindet sich die Haltestelle „Medizinische Klinik“, die von dem Bus der Linie 33 angefahren wird. Dieser hält auch am Hauptbahnhof.

Mit dem PKW ist die Medizinische Klinik entweder über die Autobahnabfahrten Heidelberg oder Heidelberg/Dossenheim zu erreichen. Die Anfahrt erfolgt von der Berliner Straße über die Straße „Im Neuenheimer Feld“ und die Tiergartenstraße. Gegenüber der Medizinischen Klinik befindet sich ein Parkhaus. Weitere Parkflächen mit Besucherparkplätzen gibt es neben der Kopfkl.

Impressum

Herausgeber: Professor Dr. Hugo A. Katus sowie Oberärzte und Bereichsleiter der Klinik
Koordination: PD Dr. Thomas J. Dengler
Sekretariat: Ramona Weser

Layout © 2005 Medienzentrum Universitätsklinikum Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de

Auflage: 1.000
Druck: D.E.S. Druck- und Etiketten- Service Neustadt/Wstr.

