

## Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology

Fahrstraße 17, 91054 Erlangen  
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22198  
Fax: ++49-(0)9131 / 85-22773  
<http://www.pharmakologie.uni-erlangen.de/>  
E-Mail: [fromm@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:fromm@pharmakologie.uni-erlangen.de)

**Ansprechpartner / Contact:**  
Frau Edith Gregor  
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22198  
E-Mail: [gregor@pharmakologie.uni-erlangen.de](mailto:gregor@pharmakologie.uni-erlangen.de)

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Eschenhagen, Thomas	Prof. Dr. med. <i>Lehrstuhlinhaber bis 30.9.02 / Chairman until 30.9.02</i>	<a href="mailto:t.eschenhagen@uke.uni-hamburg.de">t.eschenhagen@uke.uni-hamburg.de</a>	040/42803-2180
Fromm, Martin	Prof. Dr. med. <i>Lehrstuhlvertretung seit 1.11.02 / acting Chairman since 1.11.02</i>	<a href="mailto:fromm@pharmakologie.uni-erlangen.de">fromm@pharmakologie.uni-erlangen.de</a>	-22198, -22772
Böcker, Ronald	Prof. Dr. rer. nat.	<a href="mailto:boecker@pharmakologie.uni-erlangen.de">boecker@pharmakologie.uni-erlangen.de</a>	-22258
Kobal, Gerd	Prof. Dr. med. <i>beurlaubt seit 1.4.03 / leave of absence since 1.4.03</i>		
Renner, Bertold	Dr. med.	<a href="mailto:renner@pharmakologie.uni-erlangen.de">renner@pharmakologie.uni-erlangen.de</a>	-22071
Zolk, Oliver	Dr. med.	<a href="mailto:zolk@pharmakologie.uni-erlangen.de">zolk@pharmakologie.uni-erlangen.de</a>	-22783

### Forschungsschwerpunkte

- Kardiales Tissue Engineering
- G Protein-vermittelte Signaltransduktion im Herzen
- Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz und der Herzhypertrophie
- Bedeutung von Metabolismus und Transport für Pharmakokinetik und Wirkung von Arzneimitteln
- Physiologische Pharmakologie

### Research Focus

- Cardiac Tissue Engineering
- G protein mediated signal transduction in the heart
- Molecular mechanisms of heart failure and cardiac hypertrophy
- Importance of metabolism and transport for pharmacokinetics and effects of drugs
- Physiological pharmacology

Der Berichtszeitraum war am Lehrstuhl von personellen Veränderungen geprägt (Prof. Dr. T. Eschenhagen: Berufung auf eine C4-Professur für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universität Hamburg; Prof. Dr. G. Kobal: Director Sensory Research, Worldwide Scientific Affairs, Philip Morris, USA). Seit dem 1.11.2002 ist der Lehrstuhl vertretungsweise besetzt (Prof. Dr. M. F. Fromm). Inhaltlich wurden trotz dieser personellen Veränderungen die Forschungsbereiche 3 bis 5 (siehe unten) weitergeführt und neue Schwerpunkte wurden im Bereich der Pharmakogenomik und der Transporterproteine gesetzt.

During 2002 and 2003 major changes occurred at the Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology (Prof. Dr. T. Eschenhagen: Chair of the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Hamburg; Prof. Dr. G. Kobal: Director Sensory Research, Worldwide Scientific Affairs, Philip Morris, USA). An acting Chairman (Prof. Dr. M. F. Fromm) took over 1.11.02. In spite of these changes, research was continued in the areas 3 to 5 (see below). A focus was pharmacogenomics and transporter proteins.

## 1. Kardiales Tissue Engineering

Beim Myokardinfarkt kommt es zu einem irreversiblen Untergang von Herzmuskelzellen. Obwohl es Hinweise für eine regenerative Kapazität von Herzmuskelzellen und für die Einwanderung und Differenzierung von Stammzellen aus dem Knochenmark gibt, ist unbestritten, dass diese Mechanismen quantitativ nicht ausreichen, um massive Schädigungen zu kompensieren. Unsere Arbeitsgruppe (Dr. W. H. Zimmermann [BMBF], M. Didier (Medizinstudent), I. Melnychenko [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen) und andere verfolgen daher das Ziel, untergegangene Herzmuskelzellen durch Fremdzellen zu ersetzen. Dabei werden zur Zeit zwei Wege bestritten: (1) Direkte Implantation von isolierten Zellen in das Myokard und (2) Implantation von *in vitro* gezüchtetem Herzgewebe. Wir untersuchen im wesentlichen die Anwendbarkeit von *Engineered Heart Tissue* als Implantatmaterial und vergleichen dieses Verfahren mit der Zellimplantation. EHT wurde von unserer Arbeitsgruppe entwickelt und wird international als eines der fortgeschrittensten kardialen Gewebekonstrukte mit wesentlichen Charakteristika von nativem Herzgewebe anerkannt. Erste Versuche an Ratten – Implantation unter das Peritoneum und auf das Herz – sind sehr vielversprechend verlaufen und legen die prinzipielle Anwendbarkeit von EHTs zum Gewebeersatz nahe. Zur Zeit arbeiten wir an der Überprüfung der Gewebeersatztherapie mittels EHT im Herzinfarktmodell bei der Ratte. Parallel arbeiten wir an der Verbesserung der Implantatstruktur und der Gewebeeigenschaften von EHTs. Variablen sind die Kulturbedingungen (Wachstums- und Angiogenesefaktoren, mechanische Belastung) und die Zusammensetzung der verschiedenen kardialen Zellspezies (Kardiomyozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen).

## Cardiac Tissue Engineering

Despite recent evidence for cardiac myocyte regeneration as well as homing and differentiation of bone marrow-derived stem cells, the regenerative capacity of the adult human heart is undoubtedly too low to compensate the loss of contractile mass after myocardial infarction. We (Dr. W. H. Zimmermann [BMBF], I. Melnychenko [BMBF], M. Didier (medical student), Prof. Dr. T. Eschenhagen) and others intend to substitute the loss of cardiac myocytes by a cell-based therapy. Two approaches prevail at present: (1) Direct injection of isolated cells of various origin in the diseased heart and (2) implantation of *in vitro* designed cardiac tissue constructs (tissue engineering). At present we are testing the general feasibility of *Engineered Heart Tissue* in comparison to the injection of isolated neonatal cardiac myocytes. The EHT technique has been developed by our group and is acknowledged as one of the most advanced cardiac tissue constructs with important features of intact cardiac tissue. First results with implantations of EHTs into rat peritoneum and heart are promising and indicative the principal feasibility of EHTs for cardiac tissue engineering. Current experiments investigate whether implantation of EHTs onto hearts with myocardial infarction due to coronary ligation affects contractile function and outcome. Parallel work aims to define conditions for the improvement of EHT function, structure and vascularization of EHTs. Variables are culture conditions (growth factors, angiogenic factors, mechanical stress) and cell composition of cardiac myocytes, endothelial and smooth muscle cells and fibroblasts.

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Eschenhagen  
BMBF, FKZ 01 GN 0124 "Kardialer Gewebeersatz mit *in vitro* rekonstituiertem 3D-Herzgewebe"

PM/SM: 2002: 99.237 € 2003: 54.805 €

DFG, GRK 750: "Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik", Teilprojekte A1-A3

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. W. H. Zimmermann, Prof. Dr. T. Eschenhagen

Teilprojekt A1, "Zur Rolle mikrovaskulärer Endothelzellen für Funktion, Wachstum und Genexpression von Herzmuskelzellen"

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Zolk

Teilprojekt A2: "Krankheitsmechanismen bei der hypertrophen Kardiomyopathie"

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Rau

Teilprojekt A3 "Bedeutung des Neuregulin/erbB-Systems im Herzen"

PM/SM: 2002: 82.331 € 2003: 42.470 €

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Eschenhagen T, Didié M, Münzel F, Schubert P, Schneiderbanger K, Zimmermann WH (2002) 3D engineered heart tissue for replacement therapy. *Bas Res Cardiol* 97 Suppl 1: 1146-152

Eschenhagen T, Didié M, Heubach J, Ravens U, Zimmermann WH (2002) Cardiac tissue engineering. *Transpl Immunol* 9: 315-321

Zimmermann WH, Schneiderbanger K, Schubert P, Didié M, Münzel F, Heubach JF, Kostin S, Neuhuber WL, Eschenhagen T (2002) Tissue engineering of a differentiated cardiac muscle construct. *Circ Res* 90: 223-230

Zimmermann WH, Didié M, Wasmeier GH, Nixdorff U, Hess A, Melnychenko I, Boy O, Neuhuber WL, Weyand M, Eschenhagen T (2002) Cardiac grafting of engineered heart tissue in syngenic rats. *Circulation* 106 (12 Suppl 1): I151-157

Zimmermann WH, Eschenhagen T (2003) Tissue engineering of aortic heart valves. *Cardiovasc Res* 60: 460-462

## 2. G Protein-vermittelte Signaltransduktion im Herzen

Die heterotrimeren „großen“ G Proteine vermitteln die Signaltransduktion zwischen zellmembranständigen Rezeptoren, wie  $\beta$ -Adrenozeptoren, und intrazellulären Effektormolekülen, wie der Adenylylcyclase. In früheren Studien unserer Arbeitsgruppe wurde nachgewiesen, dass terminal insuffiziente menschliche Herzen eine Zunahme von  $G\alpha_i-2$  aufwiesen. Die physiologische Signifikanz dieses Befundes blieb lange Zeit unklar, zumal transgene Experimente mit Mäusen, die  $G\alpha_i$  überexprimieren, bis heute fehlen. Wichtige Hinweise für die Bedeutung von Gi Proteinen für die inotrope Reaktion auf Katecholamine kamen von Experimenten, die Dr. O. Zolk in seiner Zeit im Labor von Prof. Dr. M. Böhm, Köln, in Zusammenarbeit mit Dr. S.E. Harding, London unternommen hat. Hier führte eine Pertussistoxin-vermittelte Inaktivierung von Gi Proteinen in isolierten Herzmuskelzellen aus insuffizienten Herzen zu einer Normalisierung des Effekts von Isoprenalin. Eine Arbeitsgruppe (Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen) hat Adenoviren konstruiert (Ad5), die  $G\alpha_i-2$  unter der Kontrolle eines CMV-Promotors mit und ohne das Markerprotein GFP kodieren. Mit den Ad5 Konstrukten kann  $G\alpha_i-2$  virusdosis- und zeitabhängig in Herzmuskelzellen neugeborener Ratten unterschiedlich stark überexprimiert werden. Es zeigt sich als Hauptbefund, dass selbst eine mäßige Überexpression von  $G\alpha_i-2$  (+100%, vergleichbar dem Befund bei der menschlichen Herzinsuffizienz) zu einer signifikanten Hemmung der  $\beta$ -adrenergen Adenylylcyclase-Stimulation führt und dass starke Überexpression (+500%) zu einer fast vollständigen Suppression der Adenylylcyclase führt. Dies geht mit einer ebenfalls fast vollständigen Aufhebung des kraftsteigernden Effekts von  $\beta$ -adrenergen Agonisten an isolierten adulten Kardiomyozyten (Kooperation mit Dr. S. Harding, London) und an intakten Trabekelmuskel von Kaninchen einher (Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. Hasenfuss, Göttingen). Die Arbeitsgruppe von Dr. E. Marban, Baltimore, hat mit unserem Ad5 $G\alpha_i-2$  durch Gentransfer in die AV-Region von Schweineherzen eine deutliche Frequenzsenkung nach Induktion von Vorhofflimmern erreicht, was als erste Gentherapie von Herzrhythmusstörungen gewertet wurde. Zusammenfassend belegen diese Untersuchungen also einen überraschend deutlichen Effekt einer Überexpression von  $G\alpha_i-2$  im Herzen und ist ein starker Beleg dafür, dass die Zunahme von  $G\alpha_i-2$  in terminal insuffizienten menschlichen Herzen tatsächlich zur Subsensitivität gegenüber Katecholaminen beiträgt.

In einem zweiten Projekt (P. Haas [BMBF]) geht es um die Signaltransduktion des Gq-Phospholipase C Systems. Am Modell isolierter menschlicher Vorhoftrabekel (Kooperation mit Prof. Dr. M. Weyand) wird mit pharmakologischen Blockern die Bedeutung verschiedener PKC-Isoformen, der Rho-Kinase, verschiedener MAP-Kinasen, des Natrium-Protoneaustauschers sowie der Myosin Leichte Ketten Kinase für akute inotrope Effekte einer  $\alpha$ -adrenergen Stimulation un-

tersucht. Die Untersuchungen werden durch Messungen von Aequorin-Calciumtransienten (Kooperation Priv.-Doz. Dr. B. Pieske, Göttingen) und eine Proteomanalyse (Dr. M. Dunn, London) ergänzt.

### G protein mediated signal transduction in the heart

Heterotrimeric G Proteins mediate signal transduction between sarcolemmal receptors, such as  $\beta$ -adrenoceptors, and intracellular effectors such as adenylyl cyclase. We have shown in early work that the expression of  $G\alpha_i-2$  is increased in failing human hearts. The pathophysiological role of this increase remained largely unknown, partly because transgenic animals have not been generated yet. Indirect evidence for a prominent role of the increase in Gi proteins for the reduced inotropic response of catecholamines came from experiments, Dr. O. Zolk participated in while working in the lab of Prof. Dr. M. Böhm, Köln, in collaboration with Dr. S.E. Harding, London. Pertussis toxin-mediated inactivation of Gi in isolated cardiac myocytes from failing hearts normalized the inotropic effect of isoprenaline. Our group (Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen) constructed adenovirus encoding  $G\alpha_i-2$  under control of a CMV promotor with or without the marker protein GFP. With these virus  $G\alpha_i-2$  can be overexpressed in neonatal rat cardiac myocytes in a virus-dose and time-dependent manner. The main finding was that even modest overexpression of  $G\alpha_i-2$  (+100%, same magnitude as in human heart failure) led to a significant suppression of the  $\beta$ -adrenergic stimulation of adenylyl cyclase and that marked overexpression (+500%) almost completely suppressed adenylyl cyclase stimulation. In accordance, overexpression of  $G\alpha_i-2$  markedly reduced the inotropic response of  $\beta$ -adrenergic agonists in isolated adult cardiac myocytes (cooperation with Dr. S. Harding, London) and in intact rabbit trabeculae (cooperation with the group of Prof. Dr. G. Hasenfuss, Göttingen). The group of Dr. E. Marban, Baltimore, has used our  $G\alpha_i-2$  virus to demonstrate that gene transfer into the AV-region of pig hearts led to a significant reduction in ventricular beating rate after induction of atrial fibrillation, first evidence for a potential use of gene transfer for treatment of cardiac arrhythmias. Taken together, the data demonstrate a surprisingly marked effect of  $G\alpha_i-2$  overexpression in the heart and provide strong evidence that the increase in  $G\alpha_i-2$  in terminally failing human hearts contribute to the subsensitivity to catecholamines.

Another project (P. Haas [BMBF]) studies signal transduction mechanisms in the Gq-phospholipase C system. Using isolated human atrial trabeculae as a model (Kooperation mit Prof. Dr. M. Weyand) we try to dissect with pharmacological tools the role of various PKC-isoforms, Rho-kinase, MAP-kinases, the sodium-proton exchanger and the myosin light chain kinase for acute inotropic effects of  $\alpha$ -adrenergic

stimulation. Contraction experiments are supplemented with measurements of Aequorin calcium transients (cooperation Priv.-Doz. Dr. B. Pieske, Göttingen) and by a proteomic analysis (Dr. M. Dunn, London).

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. S. E. Harding, NHLI, Imperial College of Medicine, London, England

Dr. E. Marban, Dr. K. Donahue, Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

Dr. M. Dunn, Professor of Proteomics, Department of Neuroscience, Institute of Psychiatry, London, England

#### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Eschenhagen

DFG, FKZ: Es 88/8-2 und 8-3, „Kontraktionskraftmessung an embryonalen Kardiomyozyten in einer Kollagenmatrix“

PM/SM: 2002: 60.691 € 2003: 4.788 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. T. Eschenhagen, Prof. Dr. K. Brune

BMBF, FKZ: 01EC9803, „Therapie-relevante Untersuchungen mit Antiphlogistika/Analgetika und  $\beta$ -Rezeptorenblockern“

PM/SM: 2002: 289.883 €

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gong H, Sun H, Koch WJ, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U, Heubach JF, Adamson DL, Harding SE (2002) Specific  $\beta_2$ AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a G(i)-coupled form of the  $\beta_2$ AR in myocytes from failing human heart. *Circulation* 105: 2497-2503

Heubach JF, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U, Kaumann AJ (2002) Physiological antagonism between ventricular  $\beta_1$ -adrenoceptors and  $\alpha_1$ -adrenoceptors but no evidence for  $\beta_2$ - and  $\beta_3$ -adrenoceptor function in murine heart. *Br J Pharmacol* 136: 217-229

Janssen PM, Schillinger W, Donahue JK, Zeitz O, Emami S, Lehnart SE, Weil J, Eschenhagen T, Hasenfuss G, Prestle J (2002) Intracellular  $\beta$ -blockade: overexpression of  $G\alpha_{i2}$  depresses the  $\beta$ -adrenergic response in intact myocardium. *Cardiovasc Res* 55: 300-308

Mittmann C, Chung CH, Höppner G, Michalek C, Nose M, Schüler C, Schuh A, Eschenhagen T, Weil J, Pieske B, Hirt S, Wieland T (2002) Expression of ten RGS proteins in human myocardium: functional characterization of an upregulation of RGS4 in heart failure. *Cardiovasc Res* 55: 778-786

El-Armouche A, Rau T, Zolk O, Ditz D, Pamminger T, Zimmermann WH, Jäckel E, Harding SE, Boknik P, Neumann J, Eschenhagen T (2003) Evidence for protein phosphatase inhibitor-1 playing an amplifying role in  $\beta$ -adrenergic signaling in cardiac myocytes. *FASEB J* 17: 437-439

Mittmann C, Pinkepank G, Stamatelopoulou S, Wieland T, Nurnberg B, Hirt S, Eschenhagen T (2003) Differential coupling of m-cholinoceptors to Gi/Go-proteins in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 35: 1241-1249

Rau T, Nose M, Remmers U, Weil J, Weissmuller A, Davia K, Harding S, Peppel K, Koch WJ, Eschenhagen T (2003) Overexpression of wild-type  $\text{G}\alpha_{i1}$ -2 suppresses  $\beta$ -adrenergic signaling in cardiac myocytes. *FASEB J* 17: 523-525

Wiechert S, El-Armouche A, Rau T, Zimmermann WH, Eschenhagen T (2003) 24-h Langendorff-perfused neonatal rat heart used to study the impact of adenoviral gene transfer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H907-914

### 3. Molekulare Mechanismen der Herzhypertrophie und der Herzinsuffizienz

Die Hypertrophie gehört zu den wenigen Mechanismen, mit denen das Herz auf vermehrte Belastung kompensatorisch reagieren kann, ist aber andererseits ein unabhängiger Prädiktor einer schlechten Prognose. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass sich eine adaptative („physiologische“) von einer maladaptativen („pathologischen“) Hypertrophie abgrenzen lässt. Sowohl bei der Herzhypertrophie als auch der Herzinsuffizienz kommt es zu charakteristischen Veränderungen der Genexpression im Myokard. Die Arbeitsgruppe

verfolgt drei Hauptziele: (i) Untersuchung von humoralen Mechanismen der kardialen Hypertrophie, wobei ein besonderer Augenmerk auf der Identifikation von Faktoren liegt, die für die adaptative bzw. maladaptative Hypertrophie verantwortlich sind. Hier untersuchen wir vor allem die Auswirkungen einer chronischen Stimulation mit Wachstumsfaktoren (CT-1, ET-1, u.a.) auf die Morphologie und Funktion von Herzmuskelzellen. Für die funktionelle Analyse eignet sich dabei in besonderer Weise ein dreidimensionales Zellkulturmodell aus Herzzellen neonataler Ratten (*Engineered Heart Tissue* - EHT). EHTs erlauben die Analyse der Kontraktionskraft und molekularer sowie morphologischer Parameter in demselben Präparat. (ii) Identifikation von Veränderungen der Genexpression in Herzmuskelgewebeproben von terminal insuffizienten und nicht insuffizienten Spenderherzen. (iii) Der funktionellen Bedeutung dieser Veränderungen wird vor allem in Zellkultursystemen (2D Kultur adulter und neonataler Ratten bzw. EHT) nachgegangen. Zusammenfassend ist das Ziel unserer Bemühungen, Ziele für eine Arzneimittelentwicklung zu identifizieren und zu validieren (*target validation*). Beispiele, mit denen sich die Arbeitsgruppe intensiver befasst hat, sind das *Cardiac Ankyrin Repeat Protein* (CARP), Endothelin-1 und Cardiotrophin-1. Die Genexpression wird mit Northern Blots und Real-Time RT-PCR sowie Western Blots untersucht. Diese gezielten Techniken werden durch differentielle Genexpressionstechniken wie *Representational difference analysis*, Affimetrix-Chips sowie Proteomanalysen ergänzt. Versuchsergebnisse, die in diesen Modellen erhoben wurden, werden gezielt im Tierversuch überprüft.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt auf Mechanismen der Krankheitsentstehung bei der familiären hypertrophen Kardiomyopathie (HCM; Kollaboration mit Dr. L. Carrier, die eines der ersten Krankheitsgene bei HCM beschrieben hat). Bislang wurden bei HCM-Patienten mehr als 100 verschiedene Mutationen identifiziert, die vor allem Gene sarkomerischer Proteine betreffen. Mutationen des herzspezifischen Myosin-Bindungsprotein-C (MyBP-C) werden in bis zu 50% der Fälle beobachtet. Mit den Mutationen im MyBP-C-Gen (MYBPC3) sind zwar mögliche Ursachen der hypertrophen Kardiomyopathie identifiziert worden, nicht aber die pathogenetischen Mechanismen. Wir untersuchen die Mechanismen der Krankheitsentstehung exemplarisch an vier typischen Mutationen des MyBP-C, die beim Menschen zur Ausbildung einer HCM führen. Hierzu werden in unserem EHT-System die Effekte einer adenoviral-vermittelten Überexpression des mutierten Proteins auf die kontraktile Funktion und die Morphologie (Fluoreszenz-Immunhistochemie und konfokale Mikroskopie, Elektronenmikroskopie) des künstlichen Herzgewebes bestimmt.

## Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy and heart failure

The hypertrophy of cardiac myocytes is one of few mechanisms by which the heart is able to adapt to increased load. On the other hand it is an independent predictor of poor prognosis. We hypothesize, therefore, that adaptive („physiological“) hypertrophy can be distinguished from maladaptive („pathological“) hypertrophy. Both hypertrophy and heart failure are accompanied by characteristic alterations in cardiac gene expression. Our group focuses on three main subjects: (i) Humoral mechanisms of cardiac hypertrophy with a focus on factors that may be responsible for adaptive and maladaptive hypertrophy, respectively. We study the influence of growth factors (cardiotrophin-1, endothelin-1 and others) on morphology and function of cardiac myocytes. The latter is mainly studied in a model of 3D *Engineered Heart Tissue* (EHT) from neonatal rat cardiac myocytes. In EHTs force of contraction as well as molecular and morphological parameters can be studied in the same sample. (ii) Identification of differentially expressed genes in samples from failing and nonfailing human hearts. (3) Investigation of functional consequences of overexpression or knockout in cell culture (2D and 3D cultures of neonatal rat cardiac myocytes, EHT). Target proteins are being overexpressed by adenoviral gene transfer and evaluated in terms of their consequences on contractile function, morphology, gene expression and protein synthesis. It is the overall aim of this project to identify new targets for drug development (*target validation*). Examples that have been studied extensively are *the cardiac ankyrin repeat protein* (CARP), endothelin-1, and cardiotrophin-1. Gene expression is measured specifically by Northern blot or real-time RT-PCR and Western blot. Differential display PCR, Affimetrix-chips and proteome analyses are being employed to identify new genes. Results in the in vitro models are additionally evaluated in animal experiments.

Another focus of our group are disease mechanisms in familiar hypertrophic cardiomyopathy (FHC). This project is a collaboration with Dr. L. Carrier, Paris, who has identified one of the first disease genes in FHC. At present, more than 100 different mutations have been identified in FHC, mainly in sarcomeric proteins. Mutations in the cardiac specific myosin-binding-protein-C (MyBP-C) are present in approximately 50%. These mutations most likely represent the cause of the disease, but the pathogenetic mechanisms remain unknown. We use four typical mutations in MyBP-C as examples and study in EHTs the impact of an adenoviral gene transfer of wildtype and mutated proteins on contractile function and morphology, i.e. sarcomeric incorporation, affection of the overall sarcomeric structure and other sarcomeric proteins.

### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Katrin Lindenberg, Institute for Neurodegenerative Disease, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. L. Carrier, INSERM U-523, Institut de Myologie, Paris, Frankreich

### Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. A. El-Armouche  
Marohn-Stiftung, FKZ: Arm / 00 „TAT-vermittelte Protein-Transduktion“  
PM/SM: 2002: 8.035 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen  
Marohn-Stiftung, FKZ: Rau/2001, „erbB /Neureguline und Myokard“  
PM/SM: 2002: 12.046 € 2003: 12.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Zolk  
DFG, FKZ: Zo 123/1-1 und 1-2, „Rolle des Cytokins Cardiotrophin-1 in der Entwicklung der Myokardhypertrophie“  
PM/SM: 2002: 64.586 € 2003: 37.157 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Zolk  
Fritz Thyssen Stiftung, „Krankheitsmechanismen der hypertrophischen Kardiomyopathie infolge Mutationen im Myosin-binding protein C“,  
PM/SM: 2002: 15.339 € 2003: 15.339 €

### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Seeland U, Kouchi I, Zolk O, Itter G, Linz W, Böhm M (2002) Effect of ramipril and furosemide treatment on interstitial remodeling in post-infarction heart failure rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 34: 151-163

Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Weyand M, Eschenhagen T (2002) Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance. *Circulation* 106: 1442-1446

Zolk O, Frohme M, Maurer A, Kluxen FW, Hentsch B, Zubakov D, Hoheisel JD, Zucker IH, Pepe S, Eschenhagen T (2002) Cardiac ankyrin repeat protein, a negative regulator of cardiac gene expression, is augmented in human heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 293: 1377-1382

Zolk O, Quattke J, Seeland U, El-Armouche A, Eschenhagen T, Böhm M (2002) Activation of the cardiac endothelin system in left ventricular hypertrophy before onset of heart failure in TG(mREN2)27 rats. *Cardiovasc Res* 53: 363-371

Seeland U, Kouchi I, Zolk O, Jockenhövel F, Itter G, Linz W, Böhm M (2003) Effects of diuretic treatment on cardiac and circulating RAS in chronic heart failure post-myocardial infarction in rats. *Eur J Heart Fail* 5: 241-246

Zolk O, Marx M, Jäckel E, El-Armouche A, Eschenhagen T (2003) Beta-adrenergic stimulation induces cardiac ankyrin repeat protein expression: Involvement of PKA and CaM kinase. *Cardiovasc Res* 59: 563-572

## 4. Bedeutung von Metabolismus und –transport für Pharmakokinetik und Wirkung von Arzneimitteln

Die Pharmakogenetik ist ein relativ neues Feld mit wahrscheinlich großer Bedeutung für die Arzneitherapie. Eines der am längsten bekannten und am besten charakterisierten Beispiele für den Einfluß von genetischen Variationen auf die Arzneitherapie ist der Genpolymorphismus im Cytochrom P450 2D6 Gen, der zu dem sogenannten Spartein- oder Debrisoquin-Poor Metabolizer Status führt. Etwa 7% der kaukasischen Bevölkerung haben Veränderungen der CYP2D6 Gensequenz, die zu einer völligen Inaktivität des Enzyms führen. Obwohl in Phase I klinischen Studien gezeigt wurde, dass dies zu 3–5-fach höheren Plasmaspiegeln wichtiger Arzneimittel führt, ist die praktische klinische Bedeutung weitgehend unklar. Entsprechend spielt die Frage nach dem CYP2D6 Status in der ärztlichen Praxis bis heute keine Rolle. Am Beispiel des in Deutschland am häufigsten verordneten Betablockers Metoprolol versucht die Arbeitsgruppe (Dr. T.

Rau, H. Wuttke [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen), hier einen Beitrag zu leisten. Konkret untersuchen wir in drei klinischen Studien folgende Fragen. Erstens, sind Metoprolol-Plasmaspiegel auch bei Patienten in der Dauertherapie abhängig vom CYP2D6 Genotyp? Zweitens, sind CYP2D6 *Poor Metabolizer* in einem Kollektiv von Patienten überrepräsentiert, die auf Metoprolol überschießend reagiert haben? Drittens, reagieren *Poor Metabolizer* mit häufigeren und schwereren Nebenwirkungen auf die Therapieeinleitung mit Metoprolol als die *Extensive Metabolizer* (prospektiv, randomisiert, verblindet)? Zwei der Studien sind abgeschlossen und zeigen folgende Hauptergebnisse. (1) *Poor Metabolizer* haben auch in der Dauertherapie etwa 5-fach höhere Metoprolol-Plasmaspiegel als *Extensive Metabolizer*. (2) *Poor Metabolizer* sind in dem Kollektiv von Patienten mit Überreaktionen etwa 5-fach (4,3-4,6-fach) überrepräsentiert. Diese Daten belegen erstmalig die Bedeutung des CYP2D6 Genpolymorphismus für die Dauertherapie mit Metoprolol und zeigen, dass der PM-Genotyp mit einer erhöhten Frequenz von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Metoprolol assoziiert ist.

In einem weiteren Projekt wird der Einfluß von Variationen in Genen, die für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der immunsuppressiven Therapie von Relevanz sind, auf den Erfolg der Nierentransplantation untersucht werden. Die Ursachen für die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie sind bislang nur unzureichend verstanden. Zum einen könnte dazu eine variable Expression und Funktion von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (CYP3A4, CYP3A5) und Transporterproteinen (P-Glykoprotein) beitragen, die an der Elimination der eingesetzten Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Glukocortikoide) beteiligt sind (pharmakokinetische Aspekte). Zum anderen ist auf pharmakodynamischer Ebene denkbar, daß z.B. genetische Mutationen in Zielproteinen (z.B. Immuno-philine) der eingesetzten Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus) für einen variablen Therapieerfolg verantwortlich sein können. Beide Aspekte sind bei Patienten nach Nierentransplantation bisher kaum erforscht. In Zusammenarbeit von Priv.-Doz. Dr. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. Pahl und Prof. Dr. M. Fromm (ELAN-Projekt) wird daher der Einfluß von Variationen in Genen, die für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der immunsuppressiven Therapie von Relevanz sind, auf den Erfolg der Nierentransplantation untersucht.

Die Arbeitsgruppe Experimentelle Toxikologie / Metabolismus von Xenobiotika (Dr. V. Kraus, G. Schüller, Dr. I. Brehm, Prof. Dr. R. Böcker) untersuchte schließlich im Berichtszeitraum die Auswirkungen von häufig eingesetzten polybromierten Flammenschutzmitteln auf Leberzellen.

## Importance of metabolism and transport for pharmacokinetics and effects of drugs

Pharmacogenetics is a relatively new field that may have important impact on drug therapy. One of the best characterized examples for genetic influences on drug therapy is the Cytochrom P450 2D6 gene polymorphism that is associated with the sparteine- or debrisoquine-*poor metabolizer* state. Approximately 7% of the Caucasian population have variants of their CYP2D6 gene that lead to a complete loss of CYP2D6 enzyme activity. Even though phase I clinical studies showed 3-5-fold higher plasma levels of many important drugs that are substrates of CYP2D6, the clinical consequence of these findings is largely unknown and, consequently, the CYP2D6 state does not play a role in clinical practice. In this situation, our group (Dr. T. Rau, H. Wuttke [BMBF], Prof. Dr. T. Eschenhagen) intends to provide evidence for or against the clinical relevance of the CYP2D6 genotype for drug safety and efficiency of the most widely prescribed betablocker in Germany, metoprolol, a known CYP2D6 substrate. We study three questions. (1) Do metoprolol-plasma levels depend on the CYP2D6 genotype also under chronic therapy? (2) Are CYP2D6 *poor metabolizers* overrepresented in a group of patients overreacting to metoprolol? (3) What is the impact of the various CYP2D6 genotypes on the tolerability and the effect of metoprolol in the first 3 months after initiation of treatment (prospective, randomised, blinded)? Two studies have been completed and show the following main results. (1) Even after a mean of 13 months of treatment, *poor metabolizers* have approximately 5-fold higher metoprolol plasma levels than *extensive metabolizers*. (2) *Poor metabolizers* are approximately 5-fold overrepresented in a group of patients that showed unexpected severe side effects upon initiation of metoprolol treatment. These data suggest that the CYP2D6 genotype markedly affects metoprolol metabolism on the long term and the likelihood of side effects.

The mechanisms underlying variable outcome during immunosuppressive therapy are poorly understood. One explanation could be a variable expression and function of drug metabolizing enzymes (CYP3A4, CYP3A5) and transporter proteins (P-glycoprotein), which are involved in elimination of immunosuppressants (cyclosporin, tacrolimus, glucocorticoids). Secondly, mutations in target proteins (e.g. immunophilins) of immunosuppressants could determine a variable treatment outcome. Both aspects are so far poorly studied in patients after kidney transplantation. In collaboration of Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl and Prof. Dr. M. Fromm (ELAN project), this study will clarify, whether genetic polymorphisms in these genes will modify treatment success after kidney transplantation.

Finally, the group Experimental Toxicology / Metabolism of Xenobiotics (Dr. V. Kraus, G. Schüller, Dr. I. Brehm, Prof. Dr. R. Böcker) investigated the influence of various brominated flame retardants on specific cellular reactions of liver cells.

#### Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. R. B. Kim, Prof. F.P. Guengerich, Vanderbilt University, Nashville, USA  
Prof. A. W. Wolkoff, Albert Einstein College, New York, USA

#### Finanzierung / Funding

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Böcker*  
Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, BayFORREST F137  
PM/SM: 2002: 28.632 €

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Fromm*  
DFG, FKZ: Fr1298/2-1 und 2-2, „Die Bedeutung der ABC Transporter P-Glykoprotein und MRP3 für die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beim Menschen: Untersuchungen zur Expression, Funktion und Regulation“  
PM/SM: 2002: 64.107 € 2003: 42.723 €

*Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. M. Fromm, Dr. M. Niemi*  
Alexander von Humboldt-Stiftung, FKZ: FIN 1086989 STP, „Influence of genetic polymorphisms of drug transporter proteins on the pharmacokinetics of pravastatin“  
PM/SM: 2003: 51.300 €

*Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. M. Eichelbaum, Priv.-Doz. Dr. M. Schwab, Prof. Dr. K. Kivistö, Prof. Dr. M. Fromm*  
Sachmittelbeihilfe der H.W. und J. Hector Stiftung (Weinheim), „Pharmakogenetische Aspekte der antiretroviralen Therapie“  
SM: 2003: 85.330 €

*Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl, Prof. Dr. M. Fromm*  
ELAN-Fonds, FKZ: 03.03.15.1, „Pharmakogenetische Untersuchungen zur immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation“  
PM/SM: 2003: 10.000 €

#### Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Burk O, Tegude H, Koch I, Hustert E, Wolbold R, Glaeser H, Klein K, Fromm MF, Nuessler AK, Neuhaus P, Zanger UM, Eichelbaum M, Wojnowski L (2002) Molecular mechanisms of polymorphic CYP3A7 expression in adult human liver and intestine. *J Biol Chem* 277: 24280-24288

Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, Eichelbaum M, Fromm MF (2002) MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 53: 526-534

Fromm MF (2002) The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Del Rev* 54: 1295-1310

Glaeser H, Drescher S, van der Kuip H, Behrens C, Geick A, Burk O, Dent J, Somogyi A, von Richter O, Griese E-U, Eichelbaum M, Fromm MF (2002) Shed human enterocytes as a tool to study expression and function of intestinal drug metabolizing enzymes and transporters. *Clin Pharmacol Ther* 71: 131-140

Rau T, Heide R, Bergmann K, Wuttke H, Werner U, Feifel, Eschenhagen T (2002) Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 12: 465-472

Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Böhm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T (2002) Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 72: 429-437

Drescher S, Glaeser H, Mürdter T, Hitzl M, Eichelbaum M, Fromm MF (2003) P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans. *Clin Pharmacol Ther* 73: 223-231

Hitzl M, Klein K, Zanger UM, Fritz P, Nuessler AK, Neuhaus P, Fromm MF (2003) Influence of omeprazol on MRP3 expression in human liver. *J Pharmacol Exp Ther* 304: 524-530

Läpple F, von Richter O, Fromm MF, Richter T, Thon KP, Wisser H, Griese E-U, Eichelbaum M, Kivistö KT (2003) Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. *Pharmacogenetics* 13: 565-575

Pullen S, Boecker R, Tiegs G (2003) The flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrabromobisphenol A-bisallylether suppress the induction of interleukin-2 receptor  $\alpha$ -chain (CD 25) in murine splenocytes. *Toxicology* 184: 11-22

Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Metzler J, Stange E, Herfarth H, Schoelmerich J, Kaskas B, Gregor M, Walker S, Cascorbi I, Roots I, Brinkmann U,

Zanger UM, Eichelbaum M (2003) Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124: 26-33

Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF (2003) Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 285-307

## 5. Physiologische Pharmakologie

(Arbeitsgruppe des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie)

Die Arbeitsgruppe Physiologische Pharmakologie (Prof. Dr. G. Kobal, Dr. B. Renner) befasste sich während der Berichtsperiode mit vier Forschungsschwerpunkten:

### Pharmakodynamik der Analgetika

Die Wirkungen von Analgetika wurden im Hinblick auf ihre Effekte auf unterschiedliche Areale des zentralen Nervensystems untersucht. Dabei kamen elektrophysiologische Methoden und moderne bildgebende Verfahren wie functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) sowie Magnetic Source Imaging (MSI) zum Einsatz. Andere Projekte befassten sich mit klinisch pharmakologischen Fragen: Welchen Einfluss hat die Kombination von Analgetika wie z.B. Propyphenazon oder Paracetamol mit Koffein auf die Schmerzempfindung? Ist dieser in der praktischen Schmerztherapie weit verbreitete Gebrauch von Kombinationspräparaten pharmakologisch sinnvoll? Hier konnte gezeigt werden, dass Koffein die analgetische Wirkung von Paracetamol in der Tat verstärkt und dessen Wirkdauer verlängern kann.

### Analgesimetrie

Die Methoden, mit denen die Wirkung von Analgetika und Antiphlogistika am Menschen objektiv erfasst werden können, wurden ausgedehnt. Das UEPM (University of Erlangen Pain Model) wurde weiterentwickelt und als präklinisches Instrument für die Erfassung von analgetischen Therapieprinzipien etabliert. Eine aktuelle Studie befasst sich derzeit mit dem Zeitverlauf der Wirksamkeit einer neuen Generation von Analgetika, den Coxiben.

### Physiologie der chemischen Sinne

Neben der Routineuntersuchung von Patienten mit Riech- und Schmeckstörungen wurden neue Methoden zur klinischen Erfassung von Riech- und Schmeckstörungen entwickelt. Hier wurde in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik der FAU und dem Klinikum Nürnberg (Prof. Dr. med. W. Rascher / Prof. Dr. med. U. Gröbe) ein kindgerechter Screening-Test für Patienten mit Riechstörungen entwickelt. Eine Neuerung brachte auch die seitengetrennte Untersuchung von Schmeckstörungen mittels stabförmiger Teststreifen. Im zentraleuropäischen Bereich setzten die Erlanger Riech- und Schmecktests den neuen Standard.

**Umweltmedizin–Luftqualität**

Patienten mit MCS (Multiple Chemical Sensitivity) wurden in einem Projekt (Umweltbundesamt UBA) geleitet durch das Robert Koch-Institut, Berlin, untersucht. Im Vordergrund stand die Prüfung der Hypothese einer neurogenen Entzündung anhand der Bestimmung von Entzündungsmediatoren aus Nasenlavageproben.

**Physiological Pharmacology**

The research group Physiological Pharmacology (Prof. Dr. G. Kobal, Dr. B. Renner) worked for the following four main fields of research in the reported period:

**Pharmacodynamic of analgesics**

Investigation of effects of analgesics at different sites of the CNS. Clinical Pharmacology: Is it pharmacologically meaningful to combine analgesic drugs with caffeine? It could be demonstrated that indeed caffeine enhanced and prolonged the analgesic activity of paracetamol.

**Analgesimetry**

Techniques which allow the measurement of effect of analgesics and antiinflammatory drugs were further developed and the UEPM (University of Erlangen Pain Model) was established as a preclinical tool to investigate the analgesic activity of known and new drugs. An actual study is investigating the time course of the analgesic effects of coxibes.

**Physiology of Chemical Senses**

Apart from the routine examinations of patients with smell and taste disorders we further developed techniques for the diagnosis and application of these techniques to study clinical and pathophysiological aspects of underlying diseases. In a collaboration with the local pediatric clinics (Prof. Dr. med. W. Rascher / Prof. Dr. med. Gröbe) we developed a new screening test appropriated for children with smell disorders. Another new clinical test of the gustatory sensitivity was introduced to test each side of the tongue separately. Smell and taste test coming from our laboratory seem to be the new standard in Central Europe.

**Environmental Medicine**

Patients suffering from MCS (Multiple Chemical Sensitivity) were investigated in a project funded by the Umweltbundesamt, Berlin, under the guidance of the Robert Koch-Institute, Berlin. The hypotheses of a neurogenic inflammation was tested analyzing inflammatory mediators in nasal lavage samples.

**Internationale Kooperationen / International Collaborations**

Prof. S. Kjærsgaard, Department of Environmental and Occupational Medicine, University Aarhus, Dänemark

Prof. Claire Murphy, Department of Psychology, San Diego State University, San Diego, USA

Dr. R. Bowtell, Department of Physics, University Nottingham, England

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Kobal*  
Umweltbundesamt, FKZ: RKI ZV2-1368-342, „Untersuchung von Reaktionen der Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates nach niedrigdosierter chemischer Stimulation bei Patienten mit MCS“ im Rahmen der multizentrischen Studie „Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umwelchemikalien“.  
PM/SM: 2002: 8.000 €

**Ausgewählte Publikationen / Selected Publications**

Thurauf N, Gunther M, Pauli E, Kobal G (2002) Sensitivity of the negative mucosal potential to the trigeminal target stimulus CO(2). *Brain Res* 942: 79-86

Tilz C, Hummel C, Kettenmann B, Stefan H (2002) Ictal onset localization of epileptic seizures by magnetoencephalography. *Acta Neurol Scand* 106: 190-195

Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T (2002) Basics, methods and indications for objective olfactometry. *Laryngorhinootologie* 81: 661-667

Hummel T, Barz S, Holscher T, Neuhuber L (2003) Differences in responses to nociceptive stimulation of the oral and aboral oesophagus. *J Clin Neurosci* 10: 223-225

Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J (2003) Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol* 47: 147-158

Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G (2003) Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology* 41: 2-6

Nordin S, Lotsch J, Murphy C, Hummel T, Kobal G (2003) Circadian rhythm and desensitization in chemosensory event-related potentials in response to odorous and painful stimuli. *Psychophysiol* 40: 612-619

Welge-Lüssen A, Wille C, Renner B, Kobal G (2003) Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 20: 135-142

**Anhang / Appendix**

**Begutachtete Drittmittel**

2002: 732.887 € 2003: 294.612 €

**Andere Drittmittel**

2002: 48.612 € 2003: 89.500 €

**Facharztbildungen**

Dr. S. Drescher, Arzt für Klinische Pharmakologie, 3.6.2003

**Dissertationen / Doctorate theses**

Großer K.H. (Dr. med.) „Trigeminale und olfaktorische evozierte Potentiale in Migräne-Patienten“ (2002)

Renner B. (Dr. med.) „Extrazelluläre Ableitungen primärer Afferenzen des Nervus trigeminus aus dem Ganglion Gasseri nach chemischer Stimulation der Nasenschleimhaut“ (2002)

Stockmann A. (Dr. med.) „Untersuchung der analgetischen Wirkung von Morphin-6-Glucuronid“ (2002)

Vieregge S.M. (Dr. med.) „Vielfache Chemikalienunverträglichkeit“ (2002)

Ahne G. (Dr. med.) „Untersuchungen zur Modifikation von Opioidwirkungen am Menschen anhand eines experimentellen Schmerzmodells“ (2003)

Genow, A. (Dr. med.) „Ableitung gustatorisch evozierter Potentiale bei gesunden Versuchspersonen sowie bei Patienten mit Schmeckstörungen“ (2003)

Günther M. (Dr. med.) „Die Sensitivität des Negativen Mucosapotentials für die Erfassung nasaler, trigeminaler Aktivierung nach chemischer Reizung mit Kohlendioxid“ (2003)

Hölscher T. (Dr. med.) „Untersuchungen zur viszerale Nozizeption am Ösophagus der Ratte“ (2003)

Marx M. (Dr. med.) „ Expression und Regulation des cardiac ankyrin repeat protein (CARP) in der adrenerg-induzierten Myokardhypertrophie in vivo und in vitro“ (2003)

Münzel F. (Dr. rer. nat.) „Chronische Effekte und Signaltransduktionsmechanismen von Endothelin-1 in rekonstituiertem Herzgewebe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen“ (2003)

Schiessl C. (Dr. med.) „Veränderungen des nozizeptiven Systems bei Patienten mit rheumatoider Arthritis“ (2003)

Wuttke H. (Dr. med.) „Bedeutung des CYP2D6-Genpolymorphismus für die Therapiesicherheit des Betablockers Metoprolol“ (2003)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. T. Eschenhagen

Mitglied der Programmkommission und Vorsitz der Kommission für Experimentelle Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Mitglied des Vorstands der DGK, Fellow of the American Heart Association (F.A.H.A)

Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Stiftung für Herzforschung

Mitglied des Leitungsgremiums der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Sektion Klinische Pharmakologie

Prof. Dr. M. Fromm

Stellvertretendes Mitglied im Sachverständigen-Ausschuß für Verschreibungspflicht des Bundesministeriums für Gesundheit

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

P. Haas, M. Grimm, M. Weyand, T. Eschenhagen. The  $\alpha_1$ -adrenergic positive inotropic effect depends on myosin light chain-2 phosphorylation in human atrial, but not ventricular myocardium. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, März 2003

W. H. Zimmermann, T. Eschenhagen. Kardiale Regeneration mittels Stamm-/Progenitorzellen. Innovationspreis der Novartis-Stiftung

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

ECRO Kongress 2002 (European Chemoreception Research Organization) (July 23-27 2002 in Erlangen), Präsident G. Kobal

