

Abteilung Kardiologie und Angiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Helmut Drexler

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung liegen in drei Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

I. Einen Schwerpunkt bilden pathophysiologischen Mechanismen der Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz sowie die Rolle der Entzündung bei Atherosklerose. Methodisch liegt der Fokus dabei auf der Generierung transgener Mausmodelle (incl. konditionalen Knockout und Doppel-Knockouts) und der nachfolgenden Phänotyp-Analyse auf morphologischer, molekularer und funktioneller Ebene.

II. Erforschung der Endotheldysfunktion und deren Prävention/ Therapie bei Patienten mit Atherosklerose und Herzinsuffizienz, ein Forschungsschwerpunkt, bei dem Beobachtungen und Konzepte der kardiologisch-angiologischen Grundlagenforschung in die Klinik übertragen werden, einschl. methodischer Einbeziehung innovativer Verfahren zur Radikalmessung. Der thematische Bezug zwischen Endothel, Angiogenese und endothelialen Progenitorzellen führte zur Etablierung eines eigenen Forschungszweigs, der Stammzellforschung - zum einen in der Anwendung von Knochenmarkszellen zur Regeneration infarktgeschädigten Myokards am Patienten und zum anderen in der Grundlagenforschung zur Stammzellmobilisierung und -differenzierung sowie zum Stammzellhoming.

III. Innovationen in der biomedizinischen Technologie mit Schwerpunkten in der Entwicklung von wiederaufladbaren implantierbaren Defibrillatoren. Erste Prototypen lassen sich ohne Haut-erwärmung transkutan wiederaufladen. Zum zweiten werden Ultraschalltechniken entwickelt, die es ermöglichen sollen, ohne invasive Platzierung von Kathetern elektrophysiologische Diagnostik und Therapie (Ablation) durchzuführen.

Forschungsprojekte

Mechanismen geschlechtsspezifischer Unterschiede der Arrhythmieentstehung nach Myokardinfarkt

■ Mitarbeiter: T. Korte, M. Fuchs, A. Gardiwal, H. Drexler, K. Fink, C. Grohe; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Herzstiftung, BONFOR

Die koronare Herzerkrankung ist die häufigste Ursache von Rhythmusstörungen der Herzkammer und die häufigste Todesursache bei Männern und Frauen in westlichen Ländern. Jedoch zeigen grosse epidemiologische Untersuchungen eine höhere Inzidenz des plötzli-

chen Herztodes nach Myokardinfarkt bei Männern im Vergleich zu Frauen und traditionelle Risikofaktoren des plötzlichen Herztodes haben bei Frauen einen niedrigeren prädiktiven Wert. Die Ursachen geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Arrhythmieentstehung nach Myokardinfarkt sind ungeklärt.

Nach Myokardinfarkt führen Veränderungen der Erregungsrückbildung im hypertrophen, nicht-infarzierten ventrikulären Myokard zu frühen Nachdepolarisationen und damit zur Arrhythmogenese. Aktuelle Studien zeigen, daß die Herunterregulation der Expression repolarisierender Kalium-Kanäle zur Verlängerung der Repolarisation und damit zur Arrhythmieentstehung im infarzierten Herzen führt. Es war Hypothese unserer aktuellen Untersuchungen, daß Östrogene über Östrogenrezeptor- α bzw. Östrogenrezeptor- β Einfluss auf die Expression repolarisierender Kaliumkanäle und damit auf die ventrikuläre Repolarisation und Arrhythmogenese nach Myokardinfarkt nehmen.

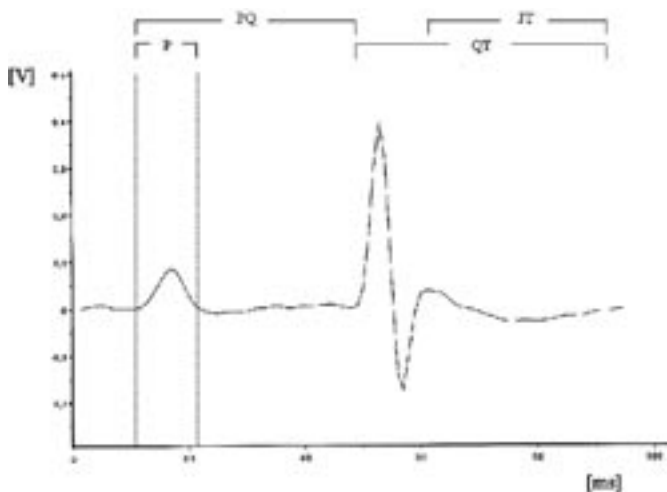


Abb. 1: Repräsentatives Oberflächen-EKG einer infarzierten Wildtyp-Maus. P-Welle: 12ms, PQ: 38ms, QRS: 12ms, QT: 45ms

Wir untersuchten in Kooperation mit dem Institut für Pharmakologie und der Med. Univ.-Poliklinik der Universität Bonn weibliche Mäuse mit Defizienz von Östrogenrezeptor- α und Östrogenrezeptor- β . Diese Tiere wurden 4 Wochen nach induziertem grossen Myokardinfarkt einer EKG- und Langzeit-EKG-Registrierung unterzogen, um Störungen der Reizbildung und Erregungsleitung sowie Infarkt-assoziierte Rhythmusstörungen der Herzkammer analysieren zu können. In der Folge wurde eine invasive elektrophysiologische Untersuchung in diesen Mäusen mit der Frage der Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien durchgeführt. Abschliessend wurde die Infarktgrösse morphometrisch erfasst und in der real-time-PCR die Expression unterschiedlicher repolarisierender Kaliumkanäle untersucht.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass der knock-out von Östrogenrezeptor- β in der weiblichen Maus nach Myokardinfarkt zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit im Oberflä-

chen-EKG (Abb. 1 + 2) und damit zu einer signifikanten Verlängerung der Repolarisation der Herzkammern führt. Weiterhin zeigten die Tieren mit knock-out von Östrogenrezeptor- β im Vergleich zum infarzierten Wildtyp-Tier eine signifikante Reduktion ventrikulärer Extrasystolie, die durch die Verlängerung der ventrikulären Repolarisation erklärbar ist. Schliesslich zeigten die Tiere mit Östrogenrezeptor- β -Defizienz in der real-time-PCR eine signifikant verminderte Expression des repolarisierenden Kaliumstroms Ito.

Dagegen zeigten weibliche Tiere mit knock-out des Östrogenrezeptor- α keine Veränderungen der ventrikulären Repolarisation, der ventrikulären Ektopiengung und der Expression repolarisierender Kaliumströme. Infarktgrößen waren in beiden knock-out Modellen und in den Kontrollgruppen ohne signifikanten Unterschied.

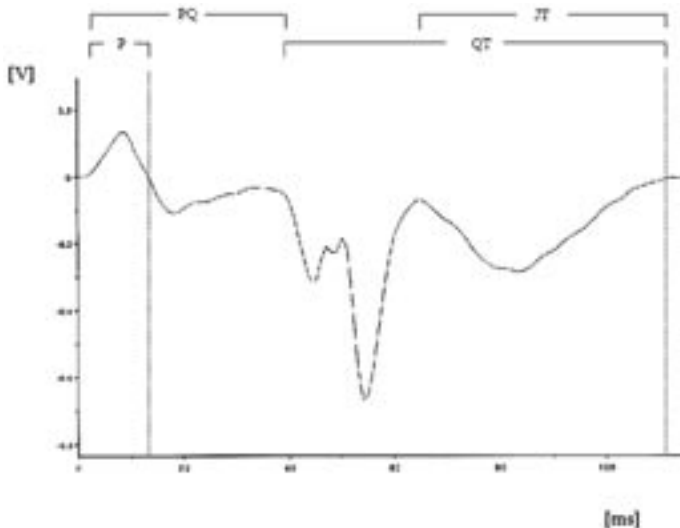


Abb. 2: Repräsentatives Oberflächen-EKG einer infarzierten Maus mit Defizienz des Östrogenrezeptor- β . Zu beachten ist die signifikante Verlängerung des QT-Intervalls. P-Welle: 17ms, PQ: 38ms, QR: 26ms, QT: 73ms

Somit zeigen unsere Untersuchungen erstmalig einen signifikanten Einfluss des Östrogenrezeptor- β auf die ventrikuläre Repolarisation und Arrhythmie neigung im weiblichen Mäuseherz nach Myokardinfarkt. Dieser Effekt, so zeigen unsere Daten, könnte durch eine verminderte Expression des repolarisierenden Kaliumstromes Ito vermittelt sein. Erstmals erhalten wir somit Erkenntnisse über die geschlechtsspezifische Beeinflussung der Arrhythmogenese nach Myokardinfarkt.

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie soll in folgenden Untersuchungen der Einfluss weiterer geschlechtsspezifischer Hormone auf die Arrhythmogenese nach Myokardinfarkt analysiert werden.

Der erste Teil dieses Forschungsprogramms wird in Kürze unter dem Titel „Female mice lacking estrogen receptor β display prolonged ventricular repolarization and reduced ventricular automaticity post myocardial infarction“ in CIRCULATION publiziert.

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung der gp-130-abhängigen Signaltransduktion für die Adaptation des Myokards nach Infarkt: Analyse mittels Aktivierungsmutationen von gp130 in transgenen Mäusen

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. H. Drexler; Förderung: DFG

Einfluss von NO und cGMP auf Hypertrophie und Ischämie/Reperfusion im Myokard

■ Verantwortlich: PD Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: DFG

Rolle der Zytokin-induzierten Akute-Phase-Reaktion, Chemokin- und TLR-Rezeptoren

■ Verantwortlich: PD Dr. med B. Schieffer; Förderung: DFG

Bedeutung von dehnungsinduzierten Signalkaskaden und deren nachgeschaltete Genexpression für das Gefäßremodeling

■ Verantwortlich: PD Dr. B. Schieffer; Förderung: DFG

Regulation des myokardialen L-Typ Calciumkanal-Schaltverhaltens durch Proteinkinase G. Untersuchungen an isolierten ventrikulären Kardiomyozyten einer transgenen Proteinkinase G überexprimierenden Maus

■ Verantwortlich: Dr. med. F. Schröder; Förderung: DFG

Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz

■ Verantwortlich: PD Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: BMBF, Kompetenznetz Herzinsuffizienz

Entwicklung und Evaluation eines Schrittmachersystems auf Ultraschallbasis

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: BMBF, Preisträger des Innovationswettbewerbs Medizintechnologie des BMBF 2001.

Entwicklung und Evaluation eines transkutan wiederaufladbaren implantierbaren Cardioverter/ Defibrillators

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. M. Niehaus in Kooperation mit der Universität Hannover; Förderung: Preisträger des Innovationswettbewerbes Medizintechnologie 2000; BMBF sowie Industrie-Drittmittel

Postpartum Kardiomyopathie: Genetische Analysen im JAK/STAT Signalweg in Patientinnen mit Postpartum Kardiomyopathie

■ Verantwortlich: Dr. rer. nat. D. Hilfiker-Kleiner; Kooperation mit Prof. K. Sliwa Chris-Hani-Baragwanath Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa und Prof. M. Stoll, Westfälischen Wilhelms Universität Münster, Deutschland; Förderung: Leducq Foundation

Rolle von STAT3 für die kardiale Hypertrophie nach Druckbelastung oder neurohumoraler Stimulation.

■ Verantwortlich: Dr. rer. nat. D. Hilfiker-Kleiner; Förderung: Niedersachsen-Israel Stiftung

Rolle von JunD bei physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen im Myokard: Struktur, Funktion, Wundheilung und Inflammation, sowie reaktiven Hypertrophie nach Infarkt

■ Verantwortlich: Dr. rer. nat. D. Hilfiker-Kleiner; Förderung: DAAD

Bedeutung der PKCe für die myokardiale Hypertrophie: in-vivo Untersuchungen an PKCe-KO Mäusen

■ Verantwortlich: Dr. med. G. Klein; Förderung: DFG-Graduiertenkolleg GK 705 „Charakterisierung pathophysiologischer Versuchstiermodelle“

Intrakoronare Knochenmarkzelltherapie bei Patienten nach Herzinfarkt

■ Verantwortlich: PD Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: Novartis-Stiftung

Oxidativer Stress und chronische Herzinsuffizienz

■ Verantwortlich: Dr. med. U. Landmesser; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

In-vivo-Transformation ventrikulärer Kardiomyozyten in Herzschrittmacherzellen durch Adenylat-Cyclase

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. Michael Niehaus in Kooperation mit der HTG-Chirurgie, MHH; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Muskel LIM Protein und kardiale Hypertrophie

■ Verantwortlich: Dr. med. J. Heineke; Förderung: HiLF

Identifizierung NO und MLP-regulierter Gene im Kardiomyozyten

■ Verantwortlich: Dr. med. T. Kempf; Förderung: HiLF

Entwicklung nicht-invasiver Strategien zur Stammzelltherapie nach akutem Herzinfarkt

■ Verantwortlich: PD Dr. med. K. C. Wollert; Förderung: HiLF II

Einfluss der Hämoxygenase-1 auf die kardiomyozytäre Hypertrophie

■ Verantwortlich: Dr. med. J. Tongers; Förderung: HiLF

Glucose-abhängige Genregulation als Initialschritt atherogener Prozesse

■ Verantwortlich: Dr. med. U. Bavendiek; Förderung: HiLF I

Rolle von Sauerstoffradikalen für die Signaltransduktion von G-Protein gekoppelten Rezeptoren

■ verantwortlich: Dr. rer.nat. M. Luchtefeld; Förderung: HiLF I

Effekt von Angiotensin II auf die endotheliale Xanthin Oxidase Expression und Aktivität – Bedeutung für die endothel-abhängige Vasodilatation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

■ Verantwortlich: Dr. med. S. Spiekermann; Förderung: HiLF I

Einfluss von Östrogenrezeptoren auf die kardiale Elektrophysiologie und Kaliumkanal-Expression im Knock-Out –Modell der Maus nach Myokardinfarkt

■ Verantwortlich: PD Dr. med. Thomas Korte; Förderung: HiLF I

Echokardiographie am Mausmodell

■ Verantwortlich: Dr. med. A. Schaefer; Förderung: HiLF I

Einfluss einer AT1-Rezeptorantagonisten- und Statintherapie auf Marker der Lipidoxidierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

■ Verantwortlich: PD Dr. med. B. Schieffer; Förderung: Industriemittel

Dehnungsinduzierte Expression von Gewebefaktor in glatten Gefäßmuskelzellen

■ Verantwortlich: Dr. med. U. Bavendiek; Förderung: Industriedrittmittel

Modulation inflammatorischer Prozesse in vaskulären Zellen durch cholesterinregulierte intrazelluläre Signalwege

■ Verantwortlich: Dr. med. U. Bavendiek; Förderung: Industriedrittmittel

Rolle der sekretorischen Phospholipase A2 bei experimenteller Atherosklerose.

■ Verantwortlich: Dr. rer. nat. M. Luchtefeld; Förderung: Industriemittel

A double-blind randomized active-controlled parallel-group study to investigate the effect of the combination of valsartan and simvastatin on endothelial function in patients with essential hypertension and hypercholesterolemia

■ Verantwortlich: Dr. med. U. Landmesser; Förderung: Industriemittel

Effekt einer Therapie mit Simvastatin bzw. Ezetimibe auf die endothel-abhängige Vasodilatation und endotheliale Progenitorzellen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

■ Verantwortlich: Dr. med. U. Landmesser; Förderung: Industriedrittmittel

Bedeutung von Cytochtom 450-2C für die endothelabhängige Vasodilatation beim Gesunden und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

■ Verantwortlich: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriedrittmittel

Chronische Herzinsuffizienz: Aussagekraft der flußabhängigen, endothelvermittelten Vasodilatation (FDD) im Hinblick auf die Prognose

■ Verantwortlich: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriedrittmittel

Einfluss eines neuen Kaliumkanal-Blockers (Kv1.5) auf ventrikuläre Repolarisation und Arrhythmogenese im Mausmodell in-vivo

■ Verantwortlich: PD Dr. med. Thomas Korte; Förderung: Industriedrittmittel

REVERSE-Studie: Weltweite Multicenter-Studie zur CRT-Therapie bei Patienten mit nur milder Herzinsuffizienz (MHH mit Studienleitung Deutschland)

■ Verantwortlich: PD Dr. med. Thomas Korte; Förderung: Industriemittel

CRYOTIP-Studie: Multicenter-Studie zur Effektivität von Kälteenergie zur Ablation von Vorhofflattern.

■ Verantwortlich: PD Dr. med. Thomas Korte; Förderung: Industriemittel

Einfluss des Muscle-LIM-Protein auf kardiale Elektrophysiologie und Kaliumkanal-Expression im Knock-Out –Modell der Maus

■ Verantwortlich: PD Dr. med. Thomas Korte; Förderung: Industriedrittmittel

Beurteilung von Progression und Regression von koronaren Plaques (ENCORE II IVUS-Core-Lab)

■ Verantwortlich: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriedrittmittel

Effekt von AT1 Blockade bei Patienten mit KHK auf Arteriosklerose und Endothelfunktion

■ Verantwortlich: Dr. med. D. Fischer; Förderung: Industriedrittmittel

Einfluss von Tyrosinkinasen auf das Schaltverhalten humaner atrialer L-Typ Calciumkanäle

■ Verantwortlich: Dr. med. F. Schröder; Förderung: Industriedrittmittel

Wirkung von oral appliziertem L-Arginin auf die periphere arterielle Durchblutung bei Patienten mit Claudicatio im Stadium IIb

■ Verantwortlich: Dr. med. F. Schröder; Förderung: Industriedrittmittel

Regulation des humanen kardialen Natriumkanals (Na1.5) durch Ethanol

■ Verantwortlich: Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriedrittmittel

Regulation des Schaltverhaltens des humanen L-Typ – Calciumkanals durch Endothelin und ANP

■ Verantwortlich: Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriedrittmittel

BNP- Prädiktor für die Häufigkeit lebensbedrohlicher Arrhythmien bei ICD-Patienten

■ Verantwortlich: Dr. med. G. Klein; Förderung: Industriedrittmittel

Myokardiale Defibrillation mittels Ultraschall

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: Industriedrittmittel

Evaluation eines nicht-fluoroskopischen dreidimensionalen Navigationssystems für elektrophysiologische Katheter im Rahmen einer randomisierten Studie

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: Industriedrittmittel

ADRIA-Study: Vergleich der Effektivität von VDD und DDD-Zweikammerdefibrillatoren. Europäische randomisierte Multizenterstudie (Studienleitung: MHH)

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: Industriedrittmittel

VERRARI-Studie: Verringert die Rate-Response das Auftreten von Kammerarrhythmien? Randomisierte Multicenterstudie im Cross-over Design zur Untersuchung der Arrhythmiehäufigkeit bei Patienten, die mit einem Rate-response-ICD versorgt wurden (Studienltg: MHH)

■ Verantwortlich: Prof. Dr. med. M. Niehaus; Förderung: Industriedrittmittel

Charakterisierung der systemventrikulären Funktion bei Pat. mit Transposition der großen Arterien und Z.n. Vorhofumkehroperation mittels Tissue Doppler Imaging

■ Verantwortlich: Dr. med. G. P. Meyer; Förderung: Industriedrittmittel

Charakterisierung der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit Volumenbelastung des rechten Ventrikels vor und nach Operation einer schweren Pulmonalklappeninsuffizienz

■ Verantwortlich: Dr. med. M. Westhoff-Bleck; Förderung: Industriedrittmittel

Originalpublikationen

Eisele G, Schwedhelm E, **Schieffer B**, Tiskas D, Boger RH. Acetylsalicylic acid inhibits monocyte adhesion to endothelial cells by an antioxidative mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Apr;43(4):514-21.

Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Müller M, Fuchs M, Hilfiker-Kleiner D, Hornig B, Drexler H, Landmesser U. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: A new action for an old drug? *Circulation* 2004; 110:2175-9.

Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* Epub 2004 Nov 23.

Grote K, Bavendiek U, Grothusen C, Flach I, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, Schieffer B. J Stretch-inducible Expression of the Angiogenic Factor CCN1 in Vascular Smooth Muscle Cells Is Mediated by Egr-1. *Biol Chem.* 2004 Dec 31;279(53):55675-81. Epub 2004 Oct 18.

Hediger M, Burghardt G, Siegenthaler C, Buser N, **Hilfiker-Kleiner D**, Dubendorfer A, Bopp D. Sex determination in *Drosophila melanogaster* and *Musca domestica* converges at the level of the terminal regulator doublesex. *Dev Genes Evol.* 2004;214:29-42.

Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, Kaminski K, Schaefer A, Schieffer B, Hillmer A, Schmiedl A, Ding Z, Podewski E, Podewski E, Poli V, Schneider MD, Schulz R, Park JK, **Wollert KC, Drexler H.** Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury. *Circ Res.* 2004;95:187-195.

Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Kaminska A, Fuchs M, Klein G, Podewski E, Grote K, Kilian I, **Wollert KC, Hilfiker A, Drexler H.** Regulation of proangiogenic factor CCN1 in cardiac muscle: impact of ischemia, pressure overload, and neurohumoral activation. *Circulation.* 2004;109:2227-33.

Kale A, Amende I, **Meyer GP,** Crabbe JC, Hampton TG. Ethanol's Effects on Gait Dynamics in Mice Investigated by Ventral Plane. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1839-1848.

Korte T, Köditz H, Niehaus M, Paul T, **Tebbenjohanns J.** High incidence of appropriate and inappropriate ICD therapies in children and adolescents with implantable cardioverter defibrillator. *PACE* 2004;27:924-932

Landmesser U, Engberding N, Bahlmann F, **Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, Spiekermann S, Hilfiker Kleiner D, Templin C, Kotlarz D, Hornig B,** Haller H, **Drexler H.** Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, LV function and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004; 110:1933-9

Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, **Drexler H,** Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P,

Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.

Meyer GP, Laudenberg B, Hausmann D, Mugge A, Cremer J, Hornig B, Weiss T, Hecker H, Haverich A, Drexler H, Schaefer A. Transthoracic Doppler validation in mammary artery grafts after minimal invasive direct coronary artery bypass operation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:954-61.

Schaefer A, Klein G, Fischer D, Meyer GP, Drexler H, Hausmann D. Mechanism of coronary artery restenosis after stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004 Oct 15; 94(8):1037-40.

Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Nov 30;110(22):3493-500. Epub 2004 Nov 30.

Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoepfer K, Boger RH, Schwedhelm E, Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):362-8.

Schröder F, Klein G, Frank T, Bastein M, Karck M, Drexler H, Wollert KC. Src

family tyrosine kinases inhibit single L-type calcium channel activity in human atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:735-45.

Tongers J, Fiedler B, König D, Kempf T, Klein G, Heineke J, Kraft T, Gambaryan S, Lohmann SM, Drexler H, Wollert KC. Heme oxygenase-1 inhibition of MAP kinases, calcineurin/NFAT signaling, and hypertrophy in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 2004;63:545-552.

Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, Schmid A, **Schieffer B**, Bohm M, Nickenig G. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res.* 2004 5;94(4):534-41.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction. The BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2004;364:141-148.

Übersichtsarbeiten

Drexler H, Meyer GP Kardiale Stammzelltherapie: Die Chance zur Regeneration von Myokard.. *CARDIOVASC* 2004;4 (3): 20-21

Drexler H, Wollert KC. Reassessing guidelines for heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5 (Suppl1):S28-S33.

Drexler H. Reassessing guidelines for heart failure. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004 Sep;5 Suppl 1:S28-33.

Landmesser U, Hornig B, Drexler H.

Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109 (Suppl 1): II27-33.

Fiedler B, Wollert KC. Interference of antihypertrophic molecules and signaling pathways with the Ca²⁺-calcineurin-NFAT cascade in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 2004;63:450-457.

Fuchs M, Drexler H. Chronic heart failure and proinflammatory cytokines: possible role of physical exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2004;10:56-65.

Fuchs M, Drexler H. Mechanisms of inflammation in heart failure. *Herz* 2004;29(8): 782-787

Grote K, Drexler H, Schieffer B. Renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Apr;19(4):770-3.

Kempf T, Wollert KC. Nitric oxide and the enigma of cardiac hypertrophy. *Bioessays.* 2004;26:608-615.

Meyer GP, Drexler H. Rolle von Stamm- und Progenitorzellen bei Koronarer Herzkrankheit. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129:2497-502

Schlüter KD, **Wollert KC.** Synchronization and integration of multiple hypertrophic pathways in the heart. *Cardiovasc Res.* 2004;63:367-372.

Schmidt B, **Drexler H, Schieffer B.** Therapeutic effects of angiotensin (AT1) receptor antagonists: potential contribution of mechanisms other than AT1 receptor blockade. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(6):361-8.

Schröder F, Weiss T. Medical treatment of

peripheral arterial disease: Current concepts and future options. *Vascular Disease Prevention* 2004;1:211-8.

Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for acute myocardial infarction. Where are we heading? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2004;1:61.

Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaften von Büchern

Drexler H, Massie BM Section Editor: Heart failure and Cardiomyopathy in: *International Textbook of Cardiology 2nd Edition.* Edition Mosby International Limited, Edinburgh, U.K.2004

Drexler H, Hasenfuß G: *Physiology of the normal and failing heart in:* Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (eds). *Cardiology, 2nd Edition.* Mosby International Limited, Edinburgh, 2004

Drexler H, Schieffer B: *Angiotensin II and Atherosclerosis in: Textbook of Experimental Pharmacology – Angiotensin II. Vol II.* Editors Unger and Schölkens, Springer Verlag 2004

Klein G, Korte T. *Differentialdiagnose Synkope in: DTK, Diagnostik, Therapie und Klinik, Band A: Kardiologie, Angiologie und Hypertonie, Herausgeber: J. Schölmerich, Ecomed-Verlag, 2. Auflage, 2004*

Korte T, Tebbenjohanns J. *Bradykarde Herzrhythmusstörungen. Symptomatik und Differenzierung. Band A: Kardiologie, Angiologie und Hypertonie, Herausgeber: J. Schölmerich, Ecomed-Verlag, 2. Auflage, 2004*

Niehaus M, Tebbenjohanns J. Therapeutische Verfahren: Herzschrittmachertherapie in: DTK, Diagnostik, Therapie und Klinik, Band A: Kardiologie, Angiologie und Hypertonie, Herausgeber: J. Schölmerich, Ecomed-Verlag, 2. Auflage, 2004

Niehaus M, Tebbenjohanns J. Herzschrittmachertherapie in Medizin -81. Erg Lfg 12/04 8-XXI pp 1-8

Schaefer A, Drexler H: Herzerkrankungen heute: Die Aortenklappenstenose; November 2004; Deutsche Herzstiftung

Wollert KC, Drexler H, Coats AJS. Special problems in chronic heart failure. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (eds). Cardiology, 2nd Edition. Mosby International Limited, Edinburgh (U.K.), 2004;pp 931-936.

Wollert KC, Drexler H. Regulation of cardiac remodeling by nitric oxide. Focus on cardiac myocyte hypertrophy and apoptosis. In: Jugdutt BI (ed). The role of nitric oxide in heart failure. Kluwer Academic Publishers, Boston (U.S.A.), Dordrecht (The Netherlands), London (U.K.), 2004;pp 71-79.

Abstracts

2004 wurden 42 Abstracts publiziert

Promotionen

Dr. med. vet.: Michaela Bastein: Einfluß der Proteinkinase G-Typ I auf die muscarinerg- und Stickstoffmonoxid-vermittelte Hemmung des L-Typ-Calciumkanals in Kardiomyozyten transgener, Proteinkinase G-Typ I-überexprimierender Mäuse.

Dr. med.: Dr. med. Anke Kowert: Zeitverlauf der Zytokinfreisetzung nach experimentel-

lem Myokardinfarkt im Rattenmodell

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. H. Drexler: Beiratsmitglied des „Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung“ im Rahmen des Programms der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen, Zentrum für Molekulare Medizin der Universität zu Köln (ZMMK), Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des kardiovaskulären Forschungszentrums der Medizinischen Fakultät der Charité, Past-Chairman European Working Group on Heart Failure, Co-Chairman der Internationalen Vascular Biology Working Group. Advisory Board: Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. Editorial Board: Circulation, European Heart Journal, Journal of Cardiovascular Pharmacology, European Journal of Heart Failure, Basic Research Cardiology, Zeitschrift für Kardiologie. Fachgutachter für New England Journal of Medicine, The Lancet, Circulation, Circulation Research, Journal of Clinical Investigation.

Dr. rer. nat. K. Grote: Fachgutachter für: Journal of Laboratory and Clinical Medicine.

Dr. rer. nat. D. Hilfiger-Kleiner: Fachgutachterin für: Cardiovascular Research und Circulation

PD Dr .T. Korte: Fachgutachter für: Journal of Cardiovascular Research, American Journal of Physiology, Journal of Interventional Cardiovascular Research, Journal of Pacing and Electrophysiology, Zeitschrift für Kardiologie

Dr. U. Landmesser: Fachgutachter für Cir-

ulation, Circulation Research, Eur J Cardiovasc Prevention

Dr. F.P. Limbourg: Fachgutachter für Circulation, Circ. Research, Basic Research Cardiol.

Prof. Dr. M. Niehaus: Fachgutachter für Journal of Pacing and Clinical Electrophysiology

PD Dr. B. Schieffer: Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Journal of Clinical Investigation, Journal of Cardiovascular Research, European Heart Journal, Basic Research Cardiology, Biochemical Journal, J Medical Chemistry, Diabetes and Clinical Nephrology. Fachgutachter für National Institute of Health und National Science Foundation, Wellcome Trust (UK)

PD Dr. K.C. Wollert: Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Cardiovascular Research, European Journal of Biochemistry, Journal of Clinical Investigation, Journal of the American College of Cardiology, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Telethon Fondazione (Italien), The Wellcome Trust (U.K.)