

Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 2008/2009**

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Leben auf dem Campus
Redaktionsassistent: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-33-2

Inhalt

Vorwort des Rektors	13
Gedenken	15
Hochschulrat	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen	19
Rektorat	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs	27
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert	161
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen?	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik	291
---	-----

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i>	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i>	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“?	393

Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende?	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“	457

Juristische Fakultät

<i>Dekanat</i>	467
----------------------	-----

DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)

Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008	469
---	-----

HORST SCHLEHOFER

Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs- oder Strafunrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff?	485
---	-----

ANDREW HAMMEL

Strategizing the Abolition of Capital Punishment in Three European Nations	497
---	-----

Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**JIRÍ PEŠEK**

Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	513
--	-----

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.****OTHMAR KALTHOFF**

Jahresbericht 2008	525
--------------------------	-----

GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF

Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft	527
---	-----

Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**KLAUS PFEFFER**

Die Forschergruppe 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“	535
---	-----

PETER WERNET und GESINE KÖGLER

Die DFG-Forschergruppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Human Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stammzellen aus menschlichem Nabelschnurblut“	545
---	-----

Beteiligungen an Forschergruppen**DIETER BIRNBACHER**

Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen	565
---	-----

Sofja Kovalevskaja-Preisträger**KARL SEBASTIAN LANG**

Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber	583
---	-----

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und
JÖRG PIETRUSZKA
CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ 607

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH HEIMESHOF und HEINZ-DIETER SMEETS
Empirische Wettbewerbsanalyse 623
- WOLFGANG HOYER
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen
für amyloidogene Peptide und Proteine 631

Interdisziplinäre Forscherverbünde an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX
Parteimitglieder in Deutschland.
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre
Ächtung 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER
Düsseldorfer Zentrum für
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten
und steuerrechtliche Vorgaben 665
- GUIDO FÖRSTER
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen 677

Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse
Photosynthese und Wachstum 691

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press*
GmbH 709

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrale Universitätsverwaltung

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie 729

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> 783

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 795

Ausstellungen

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ 827

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der
Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919 853

Forum Kunst

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne.
Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre
am Seminar für Kunstgeschichte 865

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009 897

Campus-Orientierungsplan 919

**Daten und Abbildungen aus dem
Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** 925

Autorinnen und Autoren 937

MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN

Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen

Einleitung

Stickstoffmonoxid (NO[•]) ist ein zentraler Mediator in vielen unterschiedlichen biologischen Prozessen. Als intrazellulärer und extrazellulärer Botenstoff ist NO[•] nicht nur an physiologischen Regulationsmechanismen im Herz-Kreislauf-System, sondern auch im Zentralnervensystem, im peripheren Nervensystem und im Immunsystem beteiligt.¹ Im Zentralnervensystem dient NO[•] als Neurotransmitter und ist unter anderem an der Vermittlung von Schmerzreizen beteiligt. Im peripheren Nervensystem wirkt NO[•] an der Signalübertragung in Teilen des Gastrointestinaltraktes, der Atemwege und des Urogenitaltraktes mit. NO[•] ist an der Modulation der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr beteiligt und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis.² Das Gros der physiologischen Effekte von NO[•] wird durch die Reaktion mit der Hämgruppe der löslichen Guanylatzyklase mediiert, was in einem Anstieg der cGMP-Konzentration resultiert.³ Zyklisches GMP greift in unterschiedliche physiologische Prozesse ein und spielt unter anderem eine wichtige Rolle in der Relaxation glatter Muskelzellen.⁴ Ferner reguliert NO[•] durch Inhibition der Zytochrom-*c*-Oxidase die mitochondriale Respirationskette⁵ und kann Einfluss nehmen auf die mitochondriale Generierung von H₂O₂.⁶ Bereits eine nanomolare Konzentration ist ausreichend, um mit Disauerstoff (O₂) um die Bindungsstelle zu konkurrieren und dadurch die Apoptose über den mitochondrialen Weg zu initiieren.⁷ NO[•] entsteht substratspezifisch bei der von NO-Synthasen (NOS) katalysierten Umsetzung von L-Arginin unter Verbrauch von O₂ zu L-Citrullin.⁸ Zur Familie der NOS gehören zwei konstitutiv exprimierte Enzyme, NOS-1, auch neuronale NOS (nNOS) genannt, und NOS-3 (endotheliale NOS – eNOS) sowie die induzierbare NO-Synthase (NOS-2 oder iNOS). Unter physiologischen Bedingungen wird NO[•] im vaskulären System primär von der eNOS in Endothelzellen gebildet.⁹ Durch kontinuierliche Freisetzung von NO[•] aus

¹ Vgl. Moncada und Higgs (1993).

² Vgl. Moncada und Higgs (1993).

³ Vgl. Waldman und Murad (1988).

⁴ Vgl. Gold (1990).

⁵ Vgl. Cleeter *et al.* (1994).

⁶ Vgl. Brookes *et al.* (2000).

⁷ Vgl. Beltran *et al.* (2000).

⁸ Vgl. Palmer *et al.* (1988).

⁹ Vgl. Moncada und Higgs (1993).

der Gefäßwand spielt $\text{NO}^{\cdot}$ eine direkte Rolle bei der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase.¹⁰ So moduliert $\text{NO}^{\cdot}$ verschiedene Funktionen in der luminalen und abluminalen Gefäßwand. Es senkt in den Leitungsarterien vom muskulären Typ und in den präkapillären Widerstandsgefäßen den Gefäßtonus und über diesen Mechanismus den Blutdruck. In Blutzellen sind verschiedene durch $\text{NO}^{\cdot}$ medierte Funktionen beschrieben: Es erhöht die Verformbarkeit der Erythrozyten, inhibiert die Thrombozyten-Aggregation und verhindert dadurch eine intravasale Gerinnung. Des Weiteren hemmt $\text{NO}^{\cdot}$ die Adhäsion von Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten an die Gefäßwand, was infiltrative entzündliche Prozesse der Gefäßwand unterdrückt.¹¹ Ein antiarteriosklerotischer Effekt ist in der Inhibition der Lipidperoxidation respektive der Mitogenese und Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen begründet.

Entsprechend der wichtigen Rolle von $\text{NO}^{\cdot}$ im kardiovaskulären System gehen viele Erkrankungen mit Änderungen des Stickstoffmonoxidhaushaltes einher. Einen Zusammenhang mit koronarer Herzkrankheit und Diabetes konnte unter anderem unsere Arbeitsgruppe aufzeigen. Angaben über Korrelationen mit Erkrankungen wie dem kardiogenen Schock oder der Sepsis, die ebenfalls mit kardiovaskulären Dysfunktionen assoziiert sind, fehlen aber.

Methodenentwicklung

Aufgrund seines schnellen Metabolismus kann der $\text{NO}^{\cdot}$ -Gehalt indirekt über seine Oxidationsprodukte, Nitrit und Nitrat, gemessen werden. Durch die Entwicklung neuer sensitizer und spezifischer biochemischer Analyseverfahren und hochauflösender *In-vivo*-Assays zur Bestimmung der Gefäßfunktion gelang uns eine umfassende Charakterisierung der wesentlichen Komponenten des zirkulierenden $\text{NO}^{\cdot}$ -Pools. Hierbei handelt es sich um oxidative und nitrosative Intermediate des $\text{NO}^{\cdot}$ -Stoffwechsels im Plasma, in Erythrozyten und im Gewebe. Zunächst wurde eine Flussinjektionsanalytik entwickelt, die eine reproduzierbare, sensitive und spezifische Bestimmung der *oxidativen Produkte* (Nitrit und Nitrat) des $\text{NO}^{\cdot}$ -Stoffwechsels im Plasma bis in den niedrig-nanomolaren Bereich erlaubt.¹² Durch die Entwicklung und Validierung gruppenspezifischer Reagenzien (NEM, EDTA, HgCl_2 , Sulfanilamid) in Kombination mit reduktiver und nichtreduktiver Gasphasenchemilumineszenz (Abb. 1) gelang die Charakterisierung des *nitrosativen Metabolismus* von $\text{NO}^{\cdot}$ im Plasma und in Erythrozyten aus menschlichen Blutproben.¹³ Parallel zu diesen protein-biochemisch analytischen Arbeiten wurden *In-vivo*-Assays entwickelt, die eine sensitive, pulssynchrone *In-vivo*-Erfassung von minimalen Tonusänderungen arterieller Leitungsfäße am Menschen mit einer minimalen Auflösung bis in einen Bereich von 20 Mikrometer (μm) erlauben¹⁴ und zudem die Untersuchung von Interaktionen zwischen der Makro- und Mikrostrombahn hinsichtlich der flussmedierten Dilatation (FMD) durch zeitgleiche Anwendung der Venenverschlussplethysmografie ermöglichen.¹⁵

¹⁰ Vgl. Moncada und Higgs (1993).

¹¹ Vgl. Nathan (2002).

¹² Vgl. Kleinbongard *et al.* (2002).

¹³ Vgl. Feelisch *et al.* (2002) sowie Rassaf *et al.* (2003).

¹⁴ Vgl. Rassaf *et al.* (2002).

¹⁵ Vgl. Lauer *et al.* (2005).

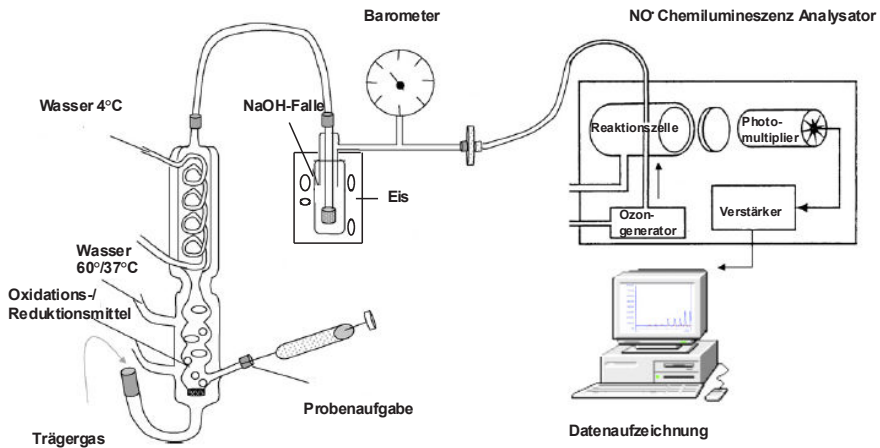
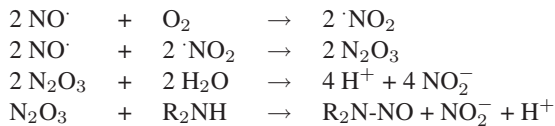


Abb. 1: Schematischer Aufbau der Apparatur zur Detektion der Chemilumineszenz

Hämatogene NO⁻-Synthese (I): Nitritreduktion als NO⁻-Quelle

Nitrit ist ein anorganisches Anion, das im Blut und Gewebe durch Oxidation von NO⁻ unter aeroben Bedingungen¹⁶ sowie bei Nitrosierungsreaktionen produziert wird:



Ferner wird es durch die Aufnahme von Nitrit und Nitrat in Nahrung akkumuliert;¹⁷ dabei wird ein Teil des zugeführten Nitrats von Bakterien im Speichel zu Nitrit reduziert.¹⁸ Die Konzentration im Plasma beträgt 0,3 bis 1,0 µM¹⁹ und im Gewebe 450 nM bis 22,5 µM.²⁰

Lange Zeit ging man davon aus, zelluläres Nitrit sei ein inertes Oxidationsprodukt von NO⁻. Neue Erkenntnisse belegen jedoch, dass Nitrit entlang eines physiologischen O₂-Gradienten *in vivo* zu NO⁻ reduziert wird und somit einen potenziellen NO⁻-Speicherpool darstellt. Das bedeutet, dass die NO⁻-Wirkung durch Speicherformen²¹ auch systemisch, bildungsortfern, also endokrin, vermittelt werden kann.

Für die Umwandlung von Nitrit zu NO⁻ sind verschiedene Mechanismen beschrieben: die azidische Disproportionierung,²² die enzymatische Umwandlung durch die Xanthin-

¹⁶ Vgl. Kelm (1999).

¹⁷ Vgl. Ysart *et al.* (1999).

¹⁸ Vgl. Spiegelhalder *et al.* (1976) sowie Tannenbaum *et al.* (1976).

¹⁹ Vgl. Grau *et al.* (2007) sowie Rassaf *et al.* (2003).

²⁰ Vgl. Bryan *et al.* (2004) sowie Rodriguez *et al.* (2003).

²¹ Vgl. Gladwin *et al.* (2003) sowie Jia *et al.* (1996).

²² Vgl. Zweier *et al.* (1995).

oxidoreduktase²³ und Zytochrom-c-Oxidase²⁴ sowie die Reduktion durch desoxygeniertes Hämoglobin.²⁵



Eine nichenzymatische NO[·]-Bildung aus Nitrit *in vivo* wurde am Modell des Unterarmes unter Verwendung von physiologischen Nitritkonzentrationen untersucht. In den physiologischen Konzentrationen ist Nitrit nicht vasoaktiv.²⁶ Jedoch konnte in Übereinstimmung mit den Befunden der Arbeitsgruppe von Dr. Mark Gladwin (NIH, Washington) im supraphysiologischen Dosisbereich (40 µmol/min) nach durchschnittlich 90 Sekunden eine Vasodilatation ausgelöst werden. Bei niedrigeren Dosen (40 nmol/min bis 400 nmol/min über fünf Minuten), die den endogenen Plasmaspiegel an Nitrit lediglich verdoppeln beziehungsweise vervierfachen, war hingegen keine Änderung des Unterarmblutflusses zu beobachten.²⁷ Derzeit arbeiten wir an dem Nachweis, dass der endogene plasmatische NO[·]-Pool sowohl durch eine systemische NOS-Inhibition (als negative Kontrolle) als auch durch Substratgabe manipulierbar ist.

Hämatogene NO[·]-Synthese (II):

Nachweis einer NO-Synthase in Erythrozyten

Neben Endothelzellen exprimieren auch Erythrozyten eine aktive NOS. Durch die Verwendung von immunzytochemischen Verfahren und konfokaler Mikroskopie respektive Immunogoldmarkierung an Ultradünnschnitten konnte eine eNOS-Isoform als zytosol- und membranständig lokalisiert werden (Abb. 2).

Der Nachweis einer funktionellen Aktivität dieser erythrozytären NOS konnte in humanen und murinen (Wildtyp-)Erythrozyten, nicht jedoch in aus eNOS-defizienten Mäusen gewonnenen Erythrozyten geführt werden.²⁸ Die NO[·]-Synthese in Erythrozyten ist stereospezifisch stimulierbar, NOS-spezifisch inhibierbar, isoformenspezifisch und kofaktorenabhängig.²⁹ Posttranslationale und posttranskriptionelle von der eNOS bekannte Regulationswege wurden bisher nicht untersucht.

NO[·] beeinflusst die Membranfluidität und Verformbarkeit des Erythrozyten als wesentliche Voraussetzung für dessen erfolgreiche Passage der Mikrozirkulation.³⁰ Die systemische Gabe von NOS-Inhibitoren führt in polyglobulen Mäusen zu einer Okklusion der terminalen Arteriolen durch Erythrozyten und zum Tod aller Tiere innerhalb von Stunden.³¹ Der Einfluss der erythrozytären NOS auf die Verformbarkeit des Erythrozyten wurde *in situ* am bebrüteten Hühnerei durch Intravitalmikroskopie untersucht. In diesem Modell konnten wir nachweisen, dass eine hämatogene NO[·]-Synthese die Verformbarkeit und die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten bestimmt. Um die Rolle der intraerythrozytären NO[·]-Synthese von der der endothelialen NO[·]-Synthese zu unterscheiden, haben wir ein

²³ Vgl. Webb *et al.* (2004).

²⁴ Vgl. Castello *et al.* (2006).

²⁵ Vgl. Cosby *et al.* (2003) sowie Nagababu *et al.* (2003).

²⁶ Vgl. Heiss *et al.* (2006) sowie Rassaf *et al.* (2002).

²⁷ Vgl. Gladwin *et al.* (2005).

²⁸ Vgl. Kleinbongard *et al.* (2006).

²⁹ Vgl. Kleinbongard *et al.* (2006).

³⁰ Vgl. Dejam *et al.* (2005).

³¹ Vgl. Kleinbongard *et al.* (2006).

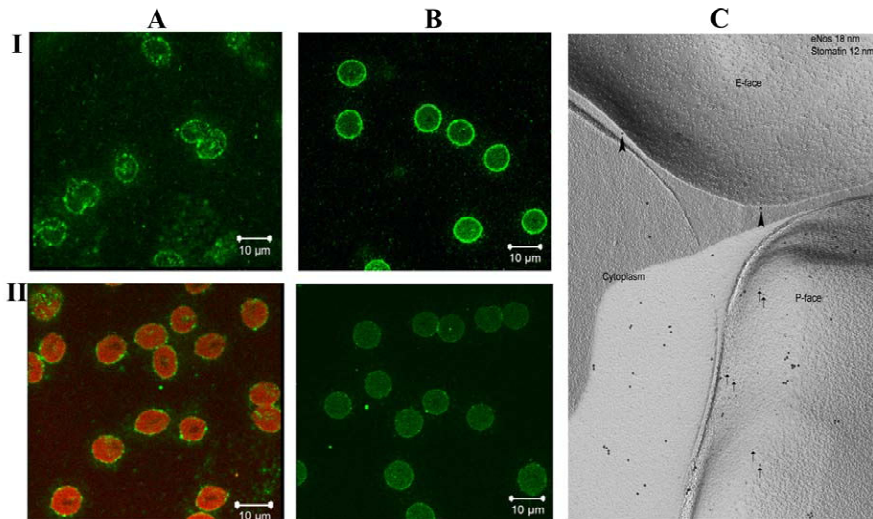


Abb. 2: Expression von eNOS in humanen Erythrozyten (A I, II) und in Wildtyp-Mäusen (B I). eNOS-defiziente Mäuse exprimieren keine eNOS (B II). Lokalisierung von zytosol- und membranständiger eNOS in humanen Erythrozyten, nachgewiesen durch Immunogoldmarkierung (C).

Knochenmarktransplantations-Mausmodell etabliert. NOS-defiziente Mäuse exprimieren die NOS nur in Blutzellen nach Transplantation von Knochenmark aus Wildtypen oder – *vice versa* – Wildtypen tragen NOS-defiziente Blutzellen nach Transplantation von Knochenmark aus NOS-defizienten Tieren. Die hämatogene NO⁻-Synthese in diesem Modell wird durch Gasphasenchemilumineszenz, die rheologischen Parameter mittels Intravitalmikroskopie und die Endothelfunktion über die FMD-Analyse charakterisiert.

Um die proteinbiochemische Charakterisierung der erythrozytären NOS vorzunehmen und weiteren Einblick in die Regulationsmechanismen der erythrozytären NOS zu bekommen, isolierten wir das Enzym aus humanen Erythrozyten durch Immunpräzipitation. Die Aminosäuresequenz sowie posttranslationale Modifikationen wurden durch Gelelektrophorese und Massenspektrometrie bestimmt. Auf der Basis der gewonnenen Erkenntnisse sollen neue diagnostische und therapeutische Ansätze einer endothelialen Dysfunktion in der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung entwickelt werden.

NO⁻-Bildung in Herzgewebe: Die Rolle von Myoglobin

Myoglobin gehört zu den bestuntersuchten Proteinen und ist das Hämprotein mit der höchsten Konzentration in Skelett- und Myokardmuskelzellen. Kürzlich konnte es aber auch in glatter Muskulatur nachgewiesen werden. Im aktiven Herz- und Skelettmuskel dient Myoglobin als Speicher für O₂. Des Weiteren haben Experimente mit myoglobinde-

fizienten Mäusen gezeigt, dass Myoglobin unter normoxischen Bedingungen ein wichtiger Abfänger von $\text{NO}^\cdot$ ist³² und das Myokard vor oxidativem Stress schützt.³³

In experimentellen Untersuchungen konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die Reduktion von Nitrit zu $\text{NO}^\cdot$ nicht nur für die Zirkulation, sondern auch für das Myokard zutrifft. Sinkt in Bereichen des Myokards die Sauerstoffkonzentration, dann zeigt desoxygeniertes Myoglobin eine Nitritreduktase-Aktivität. Diese myoglobinmedierte $\text{NO}^\cdot$ -Bildung garantiert eine konstante $\text{NO}^\cdot$ -Versorgung entlang eines großen Sauerstoffgradienten im Myokard und beeinflusst die Herzfunktion und den Energiehaushalt der Myozyten.³⁴ Sie ist ein Schlüsselmechanismus in der zellulären Hibernation und wirkt zytoprotektiv im Stadium der Hypoxie³⁵ (Abb. 3).

In weiterführenden experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines myokardialen Ischämie/Reperfusionsschadens die exogene Applikation von Nitrit zytoprotektiv wirkt³⁶ und desoxygeniertes Myoglobin eine zentrale Rolle in diesem protektiven Mechanismus spielt³⁷ (Abb. 3). Durch den Vergleich von Myoglobin-Wildtyp- mit myoglobindefizienten Mäusen konnte demonstriert werden, dass Myoglobin während der Ischämie/Reperfusion exogenes Nitrit zu $\text{NO}^\cdot$ reduziert. In der frühen Phase der Reperfusion kommt es durch die Reoxygenierung des Gewebes zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Durch das myoglobinabhängig gebildete $\text{NO}^\cdot$ wird die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies limitiert und damit die Proteinschädigung vermindert. In den myoglobindefizienten Mäusen steigt die Konzentration der reaktiven Sauerstoffspezies und führt zu einer erhöhten oxidativen Inaktivierung der Akonitase. Ob Nitrit die Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen verursacht oder inhibiert, ist abhängig von der Anwesenheit von Myoglobin. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass nur mit Myoglobin assoziiertes Nitrit eine zytoprotektive Wirkung auf subzellulärer Ebene aufweist. Ein Einfluss dieses myoglobinvermittelten protektiven Effektes von Nitrit konnte sowohl für die Hämodynamik als auch für die myokardiale Infarktgröße nachgewiesen werden. In Myoglobin-Wildtyp-Mäusen führt die Infusion von Nitrit zu einer Verbesserung der Wiedererlangung der myokardialen Pumpfunktion sowie zu einer Reduktion des myokardialen Infarktes um 61 Prozent. Hingegen hat Nitrit in myoglobindefizienten Mäusen keine protektive Wirkung.³⁸

Ziel des derzeitigen Forschungsvorhabens zur Entwicklung neuer Strategien in der Therapie des akuten Myokardinfarktes ist die Identifizierung und Modifikation spezifischer zellulärer Targets, durch die myokardiale Gewebsschäden reduziert beziehungsweise verhindert werden sollen.

³² Vgl. Flögel *et al.* (2001).

³³ Vgl. Flögel *et al.* (2004).

³⁴ Vgl. Shiva *et al.* (2007) sowie Rassaf *et al.* (2007).

³⁵ Vgl. Rassaf *et al.* (2007).

³⁶ Vgl. Webb *et al.* (2004), Hendgen-Cotta *et al.* (2008) sowie Duranski *et al.* (2005).

³⁷ Vgl. Hendgen-Cotta *et al.* (2008).

³⁸ Vgl. Hendgen-Cotta *et al.* (2008).

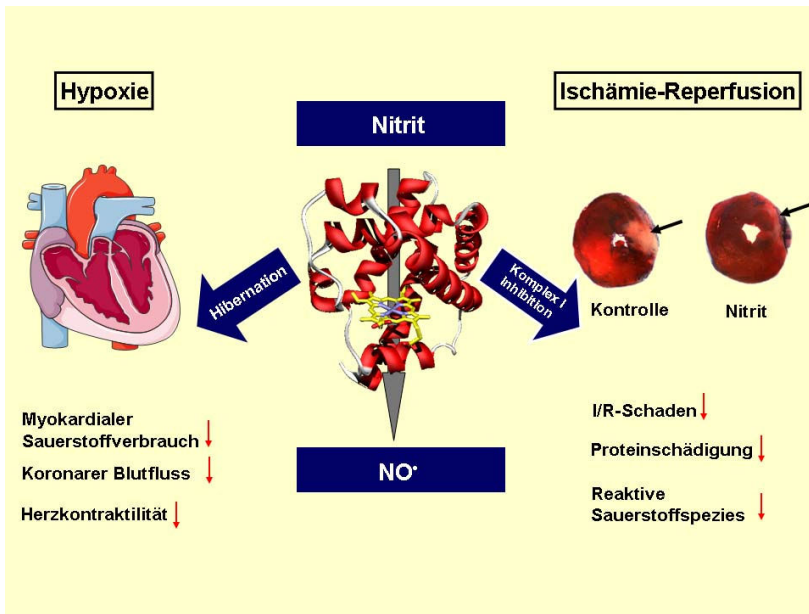


Abb. 3: Einfluss der Nitritreduktase-Aktivität von desoxygeniertem Myoglobin unter hypoxischen Bedingungen und während der Ischämie/Reperfusion; aus Hendgen-Cotta *et al.* (submitted)

Die Rolle von iNOS, nNOS und eNOS im klinisch relevanten Sepsismodell

Die massive Freisetzung von NO•, die in experimentell induzierter und klinischer Sepsis nachgewiesen werden konnte,³⁹ spielt eine zentrale pathophysiologische Rolle in der Sepsis. Folgen der erhöhten NO•-Produktion sind eine systemische Vasodilatation mit Abnahme des systemischen Widerstandes, eine Downregulation der Adrenorezeptoren an den Zellmembranen glatter Muskelzellen und eine Unterdrückung der biologischen Aktivität von Katecholaminen.⁴⁰ Hohe NO•-Dosen führen zudem zu einer direkten Beeinträchtigung der kardialen Funktion mit Abnahme der Kontraktilität⁴¹ und sind mitverantwortlich für die Ausbildung der so genannten septischen Kardiomyopathie.⁴²

Unter den verschiedenen Isoformen der NOS wird in der Sepsis insbesondere die iNOS als leistungsstarkes NO• produzierendes Enzym diskutiert. Unter anderem Entero- und Endotoxine sowie proinflammatorische Zytokine fördern die Expression der iNOS in Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen, Zellen des Endokards und Makrophagen. Als innovativer Therapieansatz führte jedoch die Inhibition der iNOS in experimentellen Sep-

³⁹ Vgl. Nava *et al.* (1991).

⁴⁰ Vgl. Tsuneyoshi *et al.* (1996).

⁴¹ Vgl. Kelly *et al.* (1996).

⁴² Vgl. Merx und Weber (2007).

sismodellen zu widersprüchlichen Ergebnissen.⁴³ Die Rolle der konstitutiven NOS in der Sepsis, eNOS und nNOS, die insbesondere für die physiologische NO[•]-Produktion verantwortlich sind, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einerseits hatten eNOS überexprimierende transgene Mäuse eine verbesserte linksventrikuläre Funktion und eine bessere Überlebensprognose.⁴⁴ Andererseits wiesen eNOS-Knockout-Mäuse nach LPS-Gabe ein stabileres hämodynamisches Profil auf mit dem Resultat einer verbesserten Prognose der Versuchstiere.⁴⁵ Die pharmakologische Inhibition der nNOS führte zu einer verbesserten Reaktion der Arteriolen auf Acetylcholin im Muskel septischer Ratten.⁴⁶ In einem Entzündungsmodell der Lunge bei Schafen hatte die Inhibition der nNOS eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und einen verminderten Anstieg der Plasma-NO_x-Spiegel zur Folge. Sears *et al.* zeigten, dass die Inhibition der nNOS assoziiert war mit einer Zunahme des intrazellulären Calciums in Kardiomyozyten und demzufolge mit einem positiv-inotropen Effekt.⁴⁷ Welchen Einfluss die Inhibition der nNOS und eNOS auf den Verlauf der Sepsis und insbesondere die Ausprägung der septischen Kardiomyopathie in einem klinisch relevanten Sepsismodell hat, ist bislang nicht untersucht worden.

Da das Vorliegen einer kardiovaskulären Dysfunktion bei septischen Patienten assoziiert ist mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität, ist es das Ziel des gegenwärtigen Forschungsprojektes, den Einfluss der NOS-Isoformen (eNOS, iNOS und nNOS) auf kardiale Funktionsparameter und NO[•]-Produktionsraten im klinisch relevanten Sepsismodell (Coecum-Ligatur und Panktion – CLP) der Maus zu klären.

Endotheliale Progenitorzellen

Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Subpopulationen hämatopoetischer Stammzellen an der postnatalen Neovaskulogenese beteiligt sind und auch das Fortschreiten einer Atherosklerose beeinflussen. Eine dieser Subpopulationen sind die im peripheren Blut zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (*endothelial progenitor cells* – EPC). Ihnen wird eine Beteiligung an der Regeneration des verletzten Endothels in atherosklerotischen Läsionen und an der Endothelneubildung bei der Neovaskulogenese zugeschrieben.⁴⁸ Bei der Rekrutierung von EPC nach Gefäßverletzung spielt NO[•] eine große Rolle.⁴⁹ Über den Einfluss von NO[•]-Metaboliten, insbesondere seines Hauptoxidationsproduktes Nitrit, ist bisher nichts bekannt.

Unsere Forschung umfasst die Untersuchung der Wirkung von Nitrit auf EPC sowohl *in vitro* als auch *in vivo*. Dies beinhaltet die Isolierung von EPC aus humanem peripherem Blut, ihre Kultivierung und Charakterisierung sowie funktionale Untersuchungen. Im Tiermodell soll die Revaskularisierungskapazität ischämischen Gewebes nach oraler Nitrit- und Nitratgabe untersucht werden. Dazu wird bei NMRI-Wildtyp-Mäusen durch die *hindlimb*-Operation eine Hinterlaufsischämie der unteren Extremitäten simuliert.

⁴³ Vgl. Cobb *et al.* (1999).

⁴⁴ Vgl. Jones *et al.* (2003).

⁴⁵ Vgl. Connelly *et al.* (2005).

⁴⁶ Vgl. Lidington *et al.* (2007).

⁴⁷ Vgl. Sears *et al.* (2003).

⁴⁸ Vgl. Asahara *et al.* (1997).

⁴⁹ Vgl. Ozuyaman *et al.* (2005).

Ernährung und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Ernährung stellt einen der wichtigsten modifizierbaren Lifestylefaktoren dar, der die kardiovaskuläre Gesundheit entscheidend beeinflusst. Epidemiologische Studien legen nahe, dass obst- und gemüsereiche Ernährung einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität hat. Wein aus Trauben, grüner Tee und Kakao weisen besonders hohe Konzentrationen an Flavanolen auf.⁵⁰ Die Flavanole gehören zu den Polyphenolen, bei denen in epidemiologischen Studien kardioprotektive Wirkungen aufgezeigt werden konnten.

Interventionsstudien haben gezeigt, dass Flavanole einen positiven Einfluss auf Endothelfunktion, Blutdruck und Zuckerstoffwechsel sowie einen inhibitorischen Einfluss auf die Plättchenaggregation haben. Darüber hinaus konnten wir für Patienten mit Diabetes mellitus und endothelialer Dysfunktion nach Zufuhr von Kakaoflavanolen eine Verbesserung der vaskulären Funktion nachweisen.⁵¹ Schlüsselmechanismen, die die regenerativen Gefäßprozesse entscheidend regulieren, wie der NO⁻-Stoffwechselweg, die NADPH-Oxidase und das Angiotensinkonversionsenzym, scheinen durch Flavanole moduliert zu werden. Ob Flavanole die zellulären Mechanismen regulieren, die zu einer Rekonstitution der Gefäßfunktion führen und auch Angiogenese modulieren, ist bislang unklar. Deshalb ist es das Ziel der gegenwärtigen Forschungsprojekte, den Einfluss von Nahrungsflavanolen auf zelluläre Wirkmechanismen der Endothelregeneration und Angiogenese in einem translationalen systembiologischen Ansatz zu charakterisieren.

Vaskuläre Kalzifizierung

Kardiovaskuläre Kalzifizierung ist sowohl ein Risikofaktor als auch ein Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und führt ferner zu einer erhöhten Gefäßrigidität, was sich in erhöhter Blutdruckamplitude, beschleunigter Pulswellengeschwindigkeit, linksventrikulärer Hypertrophie und verminderter Koronarperfusion widerspiegelt. Krankheitsbilder, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergehen, wie zum Beispiel die Niereninsuffizienz, weisen zum einen eine beschleunigte, inflammatorisch bedingte Intimaverkalkung sowie zum anderen eine ausgeprägte Mediaverkalkung auf, die eine herabgesetzte Compliance der Leitungsgefäße bedingt. In den letzten Jahren wurde in der Forschung über vaskuläre Kalzifizierung viel Wert auf die Tatsache gelegt, dass die Kalzifizierung nicht nur Folge einer passiven, chemischen Präzipitation ist, sondern vielmehr ein biologisch aktiv regulierter Prozess. Vor diesem Hintergrund befasst sich die Arbeitsgruppe schwerpunktmäßig mit dem Ungleichgewicht zwischen kalzifizierungsfördernden und -hemmenden Faktoren. Insbesondere durch Studien zu den beiden zentralen Kalzifizierungsinhibitoren Fetuin-A und dem lokal in der Gefäßwand aktiven Matrix-Gla-Protein (MPG) konnte die bedeutsame Rolle in der Hemmung der extraossären Kalzifizierung belegt werden. Hierzu wurden sowohl *Ex-vivo*-Studien und Versuche an transgenen Mausmodellen als auch humane Querschnittsuntersuchungen bis hin zu ersten Interventionsstudien durchgeführt. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Etablierung von Methoden zur Risikostratifizierung von Patienten mit Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen dar. Neben dem Goldstandard zur Detektion vaskulärer Kalzifizierung, der

⁵⁰ Vgl. Heiss *et al.* (2003) sowie Heiss *et al.* (2007).

⁵¹ Vgl. Heiss *et al.* (2005).

postmortalen histologischen Aufarbeitung der Gefäße, haben sich seit den 1970er Jahren zahlreiche Methoden zur intravitalen Kalkdetektion etabliert. Innovative Verfahren zur sensitiven Quantifizierung und zeitgleichen exakten räumlichen Auflösung der Kalzifizierung umfassen den intravaskulären Ultraschall (IVUS) sowie die optische Kohärenztomografie (OCT). Für beide Methoden stehen am Universitätsklinikum Düsseldorf die infrastrukturellen Bedingungen sowie die personelle Expertise zur Verfügung.

NRW Herzklappen-Initiative

Die Zahl degenerativer Herzerkrankungen, unter anderem der Aortenklappe, steigt in der alternden Bevölkerung rasant. Viele dieser Patienten sind aufgrund ihrer Begleiterkrankungen mit den klassischen Verfahren nicht mehr operabel. Die einzige für diese so genannten „No-option-Patienten“ momentan zur Verfügung stehende Therapie besteht aus dem Einsetzen einer perkutan implantierbaren Klappe aus biologischem Gewebe. Diese Klappen besitzen jedoch einige elementare Limitierungen. So können sie nicht oder nur unzureichend auf ausreichend kleine Durchmesser gefaltet werden. Zusätzlich besteht die Gefahr von Dislokationen und paravalvulärer Leckage. Die Langzeitstabilität ist wie bei allen Bioprothesen auch hier nur bedingt ausreichend. Der Fokus des beantragten Projektes liegt daher auf drei Aspekten der medizintechnischen Entwicklung minimalinvasiver Therapieverfahren des Klappenersatzes: (1.) perkutan transluminal implantierbare Aortenklappenprothesen aus Polyurethan, (2.) spezifische Apparatechnik für die Fusionsbildgebung sowie (3.) Monitoringsysteme und die Entwicklung adäquater Strategien zur Applikationstechnik der Prothesen. Die international ausgewiesene Expertise von zwei akademischen Partnern der Universitäten Düsseldorf und Aachen, einem großindustriellen Partner und fünf nordrhein-westfälischen kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) in Kombination mit einzigartigen Innovationen in Anlagentechnik, Monitoringsystemen und Klappenprothesen kann den Wirtschaftsstandort Nordrhein-Westfalen in dem sozioökonomisch wichtigen Segment der kardiovaskulären Medizintechnik im neuen Feld der interventionellen Klappentherapie in Marktführerschaft bringen und für nachhaltig mehr Wachstum und Beschäftigung in diesem bedeutenden Zukunftsmarkt sorgen.

Literatur

- ASAHARA, T., T. MUROHARA, A. SULLIVAN, M. SILVER, Z. R. VAN DER, T. LI, B. WITZENBICHLER, G. SCHATTEMAN und J. M. ISNER (1997). „Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis“, *Science* 275, 964–967.
- BELTRAN, B., A. MATHUR, M. R. DUCHEN, J. D. ERUSALIMSKY und S. MONCADA (2000). „The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death“, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA* 97, 14602–14607.
- BROOKES, P. S., E. P. SALINAS, K. RLEY-USMAR, J. P. EISERICH, B. A. FREEMAN, V. M. RLEY-USMAR und P. G. ANDERSON (2000). „Concentration-dependent effects of nitric oxide on mitochondrial permeability transition and cytochrome c release“, *The Journal of Biological Chemistry* 275, 20474–20479.
- BRYAN, N. S., T. RASSAF, R. E. MALONEY, C. M. RODRIGUEZ, F. SAIJO, J. R. RODRIGUEZ und M. FEELISCH (2004). „Cellular targets and mechanisms of nitros(yl)ation: an insight into their nature and kinetics in vivo“, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA* 101, 4308–4313.

- CASTELLO, P. R., P. S. DAVID, T. MCCLURE, Z. CROOK und R. O. POYTON (2006). „Mitochondrial cytochrome oxidase produces nitric oxide under hypoxic conditions: implications for oxygen sensing and hypoxic signaling in eukaryotes“, *Cell Metabolism* 3, 277–287.
- CLEETER, M. W., J. M. COOPER, V. M. RLEY-USMAR, S. MONCADA und A. H. SCHAPIRA (1994). „Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases“, *Federation of European Biochemical Society Letters* 345, 50–54.
- COBB, J. P., R. HOTCHKISS und P. E. SWANSON (1999). „Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene deficiency increases the mortality of sepsis in mice“, *Surgery* 126, 438–442.
- CONNELLY, L., M. MADHANI und A. J. HOBBS (2005). „Resistance to endotoxic shock in endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) knock-out mice: a pro-inflammatory role for eNOS-derived no in vivo“, *The Journal of Biological Chemistry* 280, 10040–10046.
- COSBY, K., K. S. PARTOVI, J. H. CRAWFORD, R. P. PATEL, C. D. REITER, S. MARTYR, B. K. YANG, M. A. WACLAWIW, G. ZALOS, X. XU, K. T. HUANG, H. SHIELDS, D. B. KIM-SHAPIRO, A. N. SCHECHTER, R. O. CANNON III. und M. T. GLADWIN (2003). „Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation“, *Nature Medicine* 9, 1498–1505.
- DEJAM, A., C. J. HUNTER, M. M. PELLETIER, L. L. HSU, R. F. MACHADO, S. SHIVA, G. G. POWER, M. KELM, M. T. GLADWIN und A. N. SCHECHTER (2005). „Erythrocytes are the major intravascular storage sites of nitrite in human blood“, *Blood* 106, 734–739.
- DURANSKI, M. R., J. J. GREER, A. DEJAM, S. JAGANMOHAN, N. HOGG, W. LANGSTON, R. P. PATEL, S. F. YET, S. F. WANG, C. G. KEVIL, M. T. GLADWIN und D. J. LEFER (2005). „Cytoprotective effects of nitrite during in vivo ischemia-reperfusion of the heart and liver“, *Journal of Clinical Investigation* 115, 1232–1240.
- FEELISCH, M., T. RASSAF, S. MNAIMNEH, N. SINGH, N. S. BRYAN, D. JOURD’HEUIL und M. KELM (2002). „Concomitant S-, N-, and heme-nitros(yl)ation in biological tissues and fluids: implications for the fate of NO in vivo“, *Federation of American Society for Experimental Biology Journal* 16, 1775–1785.
- FLÖGEL, U., M. W. MERX, A. GÖDECKE, U. K. DECKING und J. SCHRADER (2001). „Myoglobin: A scavenger of bioactive NO“, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA* 98, 735–740.
- FLÖGEL, U., A. GÖDECKE, L. O. KLOTZ und J. SCHRADER (2004). „Role of myoglobin in the antioxidant defense of the heart“, *Federation of American Society for Experimental Biology Journal* 18, 1156–1158.
- GLADWIN, M. T., J. R. LANCASTER JR., B. A. FREEMAN und A. N. SCHECHTER (2003). „Nitric oxide’s reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm“, *Nature Medicine* 9, 496–500.
- GLADWIN, M. T., A. N. SCHECHTER, D. B. KIM-SHAPIRO, R. P. PATEL, N. HOGG, S. SHIVA, R. O. CANNON III., M. KELM, D. A. WINK, M. G. ESPEY, E. H. OLDFIELD, R. M. PLUTA, B. A. FREEMAN, J. R. LANCASTER JR., M. FEELISCH und J. O. LUNDBERG (2005). „The emerging biology of the nitrite anion“, *Nature Chemical Biology* 1, 308–314.
- GOLD, M. E., K. S. WOOD, R. E. BYRNS, G. M. BUGA und L. J. IGNARRO (1990). „L-arginine-dependent vascular smooth muscle relaxation and cGMP formation“, *American Journal of Physiology* 259, H1813–H1821.
- GRAU, M., U. B. HENDGEN-COTTA, P. BROUZOS, C. DREXHAGE, T. RASSAF, T. LAUER, A. DEJAM, M. KELM und P. KLEINBONGARD (2007). „Recent methodological advances in the analysis of nitrite in the human circulation: nitrite as a biochemical parameter of the L-arginine/NO pathway“, *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 851, 106–123.

- HEISS, C., A. DEJAM, P. KLEINBONGARD, T. SCHEWE, H. SIES und M. KELM (2003). „Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols“, *The Journal of the American Medical Association* 290, 1030–1031.
- HEISS, C., S. KEYMEL, U. NIESLER, J. ZIEMANN, M. KELM und C. KALKA (2005). „Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction“, *Journal of the American College of Cardiology* 45, 1441–1448.
- HEISS, C., T. LAUER, A. DEJAM, P. KLEINBONGARD, S. HAMADA, T. RASSAF, S. MATERN, M. FEELISCH und M. KELM (2006). „Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction“, *Journal of the American College of Cardiology* 47, 573–579.
- HEISS, C., D. FINIS, P. KLEINBONGARD, A. HOFFMANN, T. RASSAF, M. KELM und H. SIES (2007). „Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week“, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 49, 74–80.
- HENDGEN-COTTA, U. B., M. W. MERX, S. SHIVA, J. SCHMITZ, S. BECHER, J. P. KLARE, H. J. STEINHOFF, A. GÖDECKE, J. SCHRADER, M. T. GLADWIN, M. KELM und T. RASSAF (2008). „Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury“, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 105, 10256–10261.
- HENDGEN-COTTA, U. B., M. KELM und T. RASSAF (submitted). „Nitric oxide“.
- JIA, L., C. BONAVENTURA, J. BONAVENTURA und J. S. STAMLER (1996). „S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control“, *Nature* 380, 221–226.
- JONES, S. P., J. J. M. GREER, R. VAN HAPEREN, D. J. DUNCKER, R. DE CROM und D. J. LEFER (2003). „Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice“, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 100, 4891–4896.
- KELLY, R.A., J. L. BALLIGAND und T. W. SMITH (1996). „Nitric oxide and cardiac function“, *Circulation Research* 79, 363–380.
- KELM, M. (1999). „Nitric oxide metabolism and breakdown“, *Biochimica et Biophysica Acta* 1411, 273–289.
- KLEINBONGARD, P., T. RASSAF, A. DEJAM, S. KERBER und M. KELM (2002). „Griess method for nitrite measurement of aqueous and protein-containing samples“, *Methods in Enzymology* 359, 158–168.
- KLEINBONGARD, P., R. SCHULZ, T. RASSAF, T. LAUER, A. DEJAM, T. JAX, I. KUMARA, P. GHARINI, S. KABANOVA, B. ÖZÜYAMAN, H. G. SCHNÜRCH, A. GÖDECKE, A. A. WEBER, M. ROBENEK, H. ROBENEK, W. BLOCH, P. RÖSEN und M. KELM (2006). „Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase“, *Blood* 107, 2943–2951.
- LAUER, T., C. HEISS, M. PREIK, J. BALZER, D. HAFNER, B. E. STRAUER und M. KELM (2005). „Reduction of peripheral flow reserve impairs endothelial function in conduit arteries of patients with essential hypertension“, *Journal of Hypertension* 23, 563–569.
- LIDINGTON, D., F. LI und K. TYML (2007). „Deletion of neuronal NOS prevents impaired vasodilation in septic mouse skeletal muscle“, *Cardiovascular Research* 74, 151–158.
- MERX, M. W. und C. WEBER (2007). „Sepsis and the Heart“, *Circulation* 116, 793–802.
- MONCADA, S. und A. HIGGS (1993). „The L-arginine-nitric oxide pathway“, *New England Journal of Medicine* 329, 2002–2012.
- NAGABABU, E., S. RAMASAMY, D. R. ABERNETHY und J. M. RIFKIND (2003). „Active nitric oxide produced in the red cell under hypoxic conditions by deoxyhemoglobin-mediated nitrite reduction“, *The Journal of Biological Chemistry* 278, 46349–46356.
- NATHAN, C. (2002). „Points of control in inflammation“, *Nature* 420, 846–852.
- NAVA, E., R. M. PALMER und S. MONCADA (1991). „Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial?“, *Lancet* 338, 1555–1557.

- OZUYAMAN, B., P. EBNER, U. NIESLER, J. ZIEMANN, P. KLEINBONGARD, T. JAX, A. GÖDECKE, M. KELM und C. KALKA (2005). „Nitric oxide differentially regulates proliferation and mobilization of endothelial progenitor cells but not of hematopoietic stem cells“, *Thrombosis and Haemostasis* 94, 770–772.
- PALMER, R. M., D. S. ASHTON und S. MONCADA (1988). „Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine“, *Nature* 333, 664–666.
- RASSAF, T., P. KLEINBONGARD, M. PREIK, A. DEJAM, P. GHARINI, T. LAUER, J. ERCKENBRECHT, A. DUSCHIN, R. SCHULZ, G. HEUSCH, M. FEELISCH und M. KELM (2002). „Plasma nitrosothiols contribute to the systemic vasodilator effects of intravenously applied NO: experimental and clinical Study on the fate of NO in human blood“, *Circulation Research* 91, 470–477.
- RASSAF, T., N. S. BRYAN, R. E. MALONEY, V. SPECIAN, M. KELM, B. KALYANARAMAN, J. RODRIGUEZ und M. FEELISCH (2003). „NO adducts in mammalian red blood cells: too much or too little?“, *Nature Medicine* 9, 481–482.
- RASSAF, T., U. FLÖGEL, C. DREXHAGE, U. HENDGEN-COTTA, M. KELM und J. SCHRADER (2007). „Nitrite reductase function of deoxymyoglobin: oxygen sensor and regulator of cardiac energetics and function“, *Circulation Research* 100, 1749–1754.
- RODRIGUEZ, J., R. E. MALONEY, T. RASSAF, N. S. BRYAN und M. FEELISCH (2003). „Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue“, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA* 100, 336–341.
- SEARS, C. E., S. M. BRYANT, E. A. ASHLEY, C. A. LYGATE, S. RAKOVIC, H. L. WALLIS, D. NEUBAUER und B. CASADEI (2003). „Cardiac neuronal nitric oxide synthase isoforms regulates myocardial contraction and calcium handling“, *Circulation Research* 92, e52–e59.
- SHIVA, S., Z. HUANG, R. GRUBINA, J. SUN, L. A. RINGWOOD, P. H. MACARTHUR, X. XU, E. MURPHY, V. M. RLEY-USMAR und M. T. GLADWIN (2007). „Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration“, *Circulation Research* 100, 654–661.
- SPIEGELHALDER, B., G. EISENBRAND und R. PREUSSMANN (1976). „Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds“, *Food and Cosmetics Toxicology* 14, 545–548.
- TANNENBAUM, S. R., M. WEISMAN und D. FETT (1976). „The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva“, *Food and Cosmetics Toxicology* 14, 549–552.
- TSUNEYOSHI, I., Y. KANMURA und N. YOSHIMURA (1996). „Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients“, *Critical Care Medicine* 24, 1083–1086.
- WALDMAN, S. A. und F. MURAD (1988). „Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: the guanylate cyclase-cyclic GMP system“, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 12 Supplement 5, S115–S118.
- WEBB, A., R. BOND, P. MCLEAN, R. UPPAL, N. BENJAMIN und A. AHLUWALIA (2004). „Reduction of nitrite to nitric oxide during ischemia protects against myocardial ischemia-reperfusion damage“, *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA* 101, 13683–13688.
- YSART, G., P. MILLER, G. BARRETT, D. FARRINGTON, P. LAWRENCE und N. HARRISON (1999). „Dietary exposures to nitrate in the UK“, *Food Additives and Contaminants* 16, 521–532.
- ZWEIER, J. L., P. WANG, A. SAMOUILOV und P. KUPPUSAMY (1995). „Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues“, *Nature Medicine* 1, 804–809.

ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332