

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522771
Fax: +49 9131 8522774
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig
Tel.: +49 9131 8522220
Fax: +49 9131 8522774
Andreas.Ludwig@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Signaltransduktion der kardialen Rhythmogenese und Herzhypertrophie
- Nierenfunktion bei Sepsis
- HCN-Kanäle im Nervensystem
- pharmakologische fMRT-Bildgebung

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 24
• Wissenschaftler: 9
(davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 5

Strukturelle Besonderheit

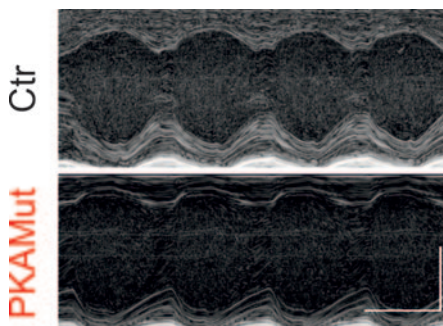
Geschäftsführender Institutsdirektor im zweijährigen Wechsel mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Forschung

Am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie werden verschiedene Aspekte des Herz-Kreislauf-Systems sowie des zentralen und peripheren Nervensystem im Säugerorganismus untersucht. Einen Schwerpunkt stellen die molekularen Mechanismen der Generierung des Herzrhythmus und die Signaltransduktionsmechanismen bei kardialer Hypertrophie dar. Weiterhin werden Mechanismen des akuten Nierenversagens bei Sepsis analysiert. Ein weiteres Arbeitsgebiet stellt die Rolle von HCN-Kanälen im Nervensystem dar, insbesondere bei der Schmerzentstehung und im Thalamus. Schließlich wird die Gehirnfunktion unter verschiedenen Bedingungen (Pharmaka, Verhaltensstudien, Erkrankungen) durch nicht-invasive Analysen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht.

Signaltransduktion der kardialen Rhythmogenese und Herzhypertrophie

PI: PD Dr. S. Herrmann, PD Dr. J. Stieber, Prof. Dr. A. Ludwig
Wir haben festgestellt, dass sowohl herzspezifische Ryanodinrezeptor RyR2- als auch Calciumkanal CaV1.2-Mutanten ein Modell der menschlichen dilatativen Kardiomyopathie darstellen. Es wurden pathophysiologische Mechanismen sowie neue Behandlungsstrategien in diesem Krankheitsmodell charakterisiert. Weiterhin wurde die Rolle der Proteinkinase A (PKA) für die Herzfunktion durch eine herzspezifische induzierbare PKA-Mutante untersucht. In den Mutanten zeigte sich eine eingeschränkte Herzfunktion, eine Hochregulation kardialer Stressmarker sowie eine verlangsamte Sarkomerrelaxation und Calcium-Elimination. Ursache dieser Veränderungen ist vermutlich eine reduzierte Phosphorylierung von verschiedenen kontraktiven Proteinen und Phospholamban. Bei zwei verschiedenen pathologischen Zuständen konnte gezeigt werden, dass die PKA-Aktivität zum einen wesentlich für den kardiotoxischen Effekt einer beta1-adrenergen Stimulation ist. Zum anderen ist die PKA essentiell für die kompensatorische Aufrechterhaltung der Herzleistung bei einer chronischen Druckbelastung.



Echokardiographische Untersuchung der linksventrikulären Funktion von Kontrolltieren (oben) und der PKA-Mutante (unten)

Die Mutante zeigt eine verminderte Ejektionsfraktion und erhöhte enddiastolische sowie endsystolische Volumina.

Nierenfunktion bei Sepsis

PI: Prof. Dr. K. Höcherl

Eine verminderte Durchblutung der Nieren aufgrund einer renalen Vasokonstriktion scheint ein zentraler Faktor im akuten Nierenversagen bei einer Sepsis zu sein. Eine erhöhte renale Bildung an vasodilatorischen Prostaglandinen, wie Prostaglandin E2 (PGE2) und Prostazyklin (PGI2), könnte eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion spielen. Am Tierrmodell der Endotoxämie konnten wir zeigen, dass die Expression von EP2-, EP4- und IP-Rezeptoren,

über die PGE2 und PGI2 eine Vasodilatation bewirken, erhöht ist, gleichzeitig aber die Expression von EP1- und EP3-Rezeptoren, über die PGE2 vasokonstriktorisch wirken kann, vermindert ist. Zudem fanden wir im Modell der isoliert perfundierten Niere, dass der vasodilatorische Effekt dieser Prostaglandine in Nieren von Lipopolysaccharid-behandelten Tieren deutlich ausgeprägter ist. Unsere Ergebnisse zeigen, dass im Rahmen einer Endotoxämie die vasodilatorische Wirkung von PGE2 und PGI2 verstärkt ist und somit diese Prostaglandine zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion im Rahmen einer Endotoxämie beitragen. Weiterhin wurde der Fibroblastenwachstumsfaktor-23 (FGF23) in den letzten Jahren als ein wichtiger Regulator im Calcium- und Phosphathaushalt sowie im Vitamin D-Stoffwechsel charakterisiert. Dabei bindet FGF23 an den FGF-Rezeptor-Klotho-Komplex. Störungen im FGF23-Klotho-Vitamin D Signalweg als auch Expressionsänderungen von renalen Calcium und Phosphat-Transportern könnten ursächlich für die bei einer Sepsis häufig beobachtete Hypokalzämie und Änderungen im Phosphat- und Vitamin D-Haushalt sein. Am Tiermodell konnten wir zeigen, dass LPS eine Hypokalzämie und eine Hyperphosphatämie verursacht. Während dabei die Plasmakonzentrationen von FGF23, Parathormon und Vitamin D3 erhöht sind, ist die renale Expression von Klotho vermindert. Zudem war die Expression von Calcium und Phosphat-Transportern verändert. Während die renale Expression von TRPV5, TRPV6 und Pit1 erhöht ist, wird die Expression von Calbindin-D28K, NCX1, NaPi-2a und NaPi-2c vermindert. Unsere Ergebnisse zeigen eine renale Störung im FGF23-Klotho-Vitamin D Signalweg als auch Änderungen von spezifischen renalen Transportern für Phosphat und Calcium im Rahmen einer Endotoxämie.

HCN-Kanäle im Nervensystem

PI: PD Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

Die Zielproteine des cAMP-abhängigen Signalweges bei der Nozizeption sind nicht genau bekannt. Wir haben die Funktion des Ionenkanals HCN2 und der Proteinkinase PKA selektiv in peripheren nozizeptiven Neuronen ausgeschaltet. In beiden Mutanten wurde ein fast völliges Fehlen der Sensibilisierung auf eine cAMP-abhängige Entzündungsreaktion festgestellt. Der Verlust von HCN2 als auch die Hemmung der PKA eliminierte den cAMP-abhängigen Anstieg von Calcium-Transienten in isolierten DRG-Neuronen. Die Modulation des h-Stroms durch cAMP war in Neuronen ohne PKA-Aktivität nicht mehr vorhanden. Die Ergebnisse zeigen die wichtige

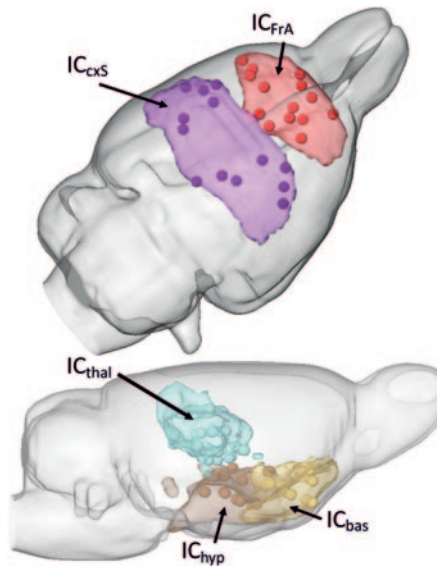
Rolle von HCN2 und PKA beim Entzündungsschmerz und lassen überraschenderweise vermuten, dass eine PKA-abhängige Aktivierung von HCN2 für die cAMP-getriggerte neuronale Sensibilisierung verantwortlich ist. In Kooperation mit Prof. Dr. T. Budde (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) wurde zudem die Rolle von HCN4-Ionenkanälen im Thalamus definiert. Wir konnten zeigen, dass HCN4 Kanäle in verschiedenen thalamischen Projektionsneuronen essentiell für die Produktion rhythmischer intrathalamischer Oszillationen sind. Weiterhin kontrollieren die Kanäle die normale thalamocorticale oszillatorische Aktivität im wachen Zustand.

Pharmakologische fMRT-Bildgebung

PI: Prof. Dr. A. Hess

Diese Arbeitsgruppe benutzt die nicht-invasive funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Erforschung dynamisch-plastischer Prozesse im zentralen Nervensystem von Nagern und Menschen. In den letzten zwei Jahren wurden u.a. zwei BMBF Verbundprojekte bearbeitet (NeuroImpa und NeuroRad). Im Rahmen des Projekts NeuroImpa wurden plastische Prozesse im Gehirn in verschiedenen Arthritismodellen (Prof. Dr. H.-G. Schaible und Prof. Dr. T. Kamradt, Universitätsklinikum Jena) und bei der Knochenheilung (Prof. Dr. S. Grässel, Universität Regensburg) analysiert. Im NeuroRad-Projekt wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt) die Effekte von unterschiedlichen Gammastrahlenexpositionen auf die Gehirnfunktion von embryonalen und postnatalen Mäusen mit Hilfe von Verhaltensversuchen und funktioneller MRT Bildgebung charakterisiert. Weitere dynamische Gehirnprozesse wurden im Rahmen von Studien mit Nagern zu Lernverhalten (Prof. Dr. J. Braun, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg), Depression (Prof. D. Pollak, Medizinische Universität Wien) und Angst-assoziierten Gehirnstrukturen (Dr. W. Haubensak, Research Institute of Molecular Pathology, Wien) untersucht. Bei allen diesen Projekten erwies sich die von uns in mehrjähriger Entwicklungsarbeit etablierte graph-theoretische Netzwerkanalyse als ein sehr potentes Verfahren, mit dem selektiv dynamische Prozesse im Gehirn analysiert werden können. Die in präklinischen Studien ausgearbeiteten Verfahren konnten darüber hinaus zur Analyse von fMRT-Patientendaten eingesetzt werden. In Kooperation mit den Medizinischen Kliniken 1 und 3, der Neurologischen Klinik sowie der Neuroradiologischen Abteilung haben wir so diese Methoden zur Therapievalidierung bei verschiedenen Er-

krankungen (Morbus Crohn, Rheumatoide Arthritis, Epilepsie) erfolgreich verwendet. Im Rahmen der PreCePra-Studie an der Medizinischen Klinik 3, bei der die therapeutische Antwort auf einen TNF alpha-Antagonisten bei rheumatoider Arthritis mit Hilfe von fMRT vorhergesagt werden soll, konnten wir weitere Patientendaten aus den beteiligten internationalen Zentren in die Analyse einschließen. Demnächst wird hier die avisierte Patientenzahl für die Voll-Analyse erreicht werden.



Die Abbildung zeigt die sehr gute Übereinstimmung der Standard ICA (Independent Component Analysis)-Komponenten (große farbige Gebiete) der Ruhegehirnaktivität der Ratte mit den wesentlich feiner aufgelösten Einzelstrukturanalysen unseres neuen graph-theoretischen Analyseansatzes (einzelne farbige Kugeln). Die Gehirnoberfläche der Ratte ist grau transparent dargestellt.

Lehre

Zusätzlich zur Lehre in den Studiengängen Medizin und Molekulare Medizin leistet der Lehrstuhl die Ausbildung der Studierenden der Pharmazie in Pathophysiologie sowie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apothekerinnen und Apotheker.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Herrmann S, Rajab H, Christ I, Schirdewahn C, Höfler D, Fischer MJM, Bruno A, Fenske S, Gruner C, Kramer F, Wachsmann T, Wahl-Schott C, Stieber J, Biel M, Ludwig A. Protein kinase A regulates inflammatory pain sensitization by modulating HCN2 channel activity in nociceptive sensory neurons. Pain 2017, 158:2012-2024

Aziz Q, Finlay M, Montaigne D, Ojake L, Li Y, Anderson N, Ludwig A, Tinker A. ATP-sensitive potassium channels in the sinoatrial node contribute to heart rate control and adaptation to hypoxia. J Biol Chem. 2018, 293: 8921

Griessner J, Pasioka M, Böhm V, Grössl F, Kaczanowska J, Pliota P, Kargl D, Werner B, Kaouane N, Strobel S, Kreitz S, Hess A, Haubensak W. Central amygdala circuit dynamics underlying the benzodiazepine anxiolytic effect. Mol Psychiatry. 2018 Nov 30

Kreitz S, de Celis Alonso B, Uder M, Hess A. A new analysis of resting state connectivity and graph theory reveals distinctive short-term modulations due to whisker stimulation in rats. Front Neurosci 2018, 12: 334

Mendez-Torrijos A, Kreitz S, Ivan C, Konecny L, Rösch J, Pischetsrieder M, Moll G, Kratz O, Dörfler A, Horndasch S, Hess A. Snack food as a modulator of human resting-state functional connectivity. CNS Spectr. 2018 Oct;23(5):321-332

Meurer M, Ebert K, Schweda F, Höcherl K. The renal vasodilatory effect of prostaglandins is ameliorated in isolated-perfused kidneys of endotoxemic mice. Pflugers Arch. 2018, 470: 1691

Internationale Zusammenarbeit

Prof. D. Chetkovich, Northwestern University, Chicago: USA

Prof. C. Reid, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Melbourne: Australien

Prof. A. Landstrom, Duke University, Durham: USA

Dr. W. Haubensak, Research Institute of Molecular Pathology, Wien: Österreich

Prof. I. Vetter, The University of Queensland, Brisbane: Australien