

Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Lehrstuhl für Physiologie

Adresse

Universitätsstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522295
Fax: +49 9131 8522497
www.physiologie1.fau.de

Direktor

Prof. Dr. med. Christian Alzheimer

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Christian Alzheimer
Tel.: +49 9131 8522400
Fax: +49 9131 8522497
Christian.Alzheimer@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen
- Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen
- trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentstehung
- Eigenschaften peripherer menschlicher C-Fasern
- funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Struktur des Instituts

Professuren: 3

Beschäftigte: 48

- Wissenschaftler: 22
(davon drittmitfinanziert: 7)
- Promovierende: 7

Strukturelle Besonderheit

Das Institut beherbergt Messstände von Arbeitsgruppen der Anästhesiologischen Klinik, den Medizinischen Kliniken 1 und 4 und einer IZKF-Nachwuchsgruppe mit jeweils enger methodischer und inhaltlicher Anbindung an die Forschergruppen unseres Instituts.

Forschung

Übergeordnetes Ziel der Forschung an unserem Institut ist es, die bioelektrischen und neurochemischen Prozesse zu verstehen, die als Elementarsprache des Nervensystems dienen und die die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglichen.

Welche Faktoren lösen einen elektrischen Impuls in einer Nervenzelle aus, wenn etwa ein Schmerz- oder Temperaturreiz auf den Körper einwirkt? Welche Mechanismen sind für die Signalübertragung von einer Nervenzelle auf die nächste verantwortlich, und wie werden Informationen in einem neuronalen Netzwerk verarbeitet?

Wie lassen sich daraus neurobiologische Substrate unseres Denkens und Fühlens und Pathomechanismen der zugehörigen neuropsychiatrischen Krankheitsbilder ableiten?

Wir untersuchen diese und verwandte Fragen mit einem breiten Methodenspektrum, das von modernen elektrophysiologischen, optischen, zell- und molekulärbiologischen Verfahren bis hin zu Mikroneurographie und funktioneller Bildgebung bei gesunden Probanden und Patienten reicht.

Neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen

PI: Prof. Dr. C. Alzheimer, Dr. F. Zheng, PD Dr. Dr. T. Huth

Im Mittelpunkt steht das elektrische Verhalten von Neuronen und neuronalen Netzwerken des Zentralen Nervensystems unter normalen und pathologischen Bedingungen. Mit hochauflösenden neurophysiologischen und optischen Methoden werden Funktionen und Regulation von Ionenkanälen und Synapsen untersucht. Ziel ist es, elementare neuronale Prozesse zu verstehen, die für kognitive Leistungen, aber auch für emotionales Erleben maßgeblich sind und deren pathologische Entgleisung zu neuropsychiatrischen Erkrankungen führen kann. Im Einzelnen werden folgende Themenkomplexe untersucht:

- 1) Rolle von Activin, einem Mitglied der Transforming Growth Factor-β Familie, als „Master-Molekül“ der glutamatergen und GABAergen synaptischen Übertragung und dessen Bedeutung für kognitive Leistungen, affektives Verhalten und Neuroprotektion
- 2) Interaktion zwischen einem für die pathologische Amyloidkaskade bei M. Alzheimer wichtigen Enzym (BACE1) und der Aktivität und Expression von neuronalen Na⁺- und K⁺-Kanälen
- 3) neuropsychiatrische Krankheitsmodelle und Wirkmechanismen psychoaktiver Substanzen (in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik)

Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen

PI: Prof. Dr. S. Sauer, Prof. Dr. P.W. Reeh

Diese Arbeitsgruppe untersucht das primäre nozizeptive Neuron, seine elektrophysiologischen und neurochemischen Antworten auf noxische und pruritogene Reize und chemische Mediatoren. Isolierte Präparationen, kultivierte Spinalganglienzellen sowie transfizierte Zelllinien werden benutzt, um Aktionspotentiale, Ionenströme, Calcium-Anstiege und Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und CGRP zu studieren. Ziel ist, nozizeptive Transduktion und Integration von Reizen sowie Möglichkeiten pharmakologischer Intervention aufzuklären. Spezielle Themen sind Sensibilisierung durch Gewebsazidose, Entzündungsmediatoren, Metabolite, Toxine und Gasotransmitter sowie deren intrazelluläre Signaltransduktion. Dies schließt die Untersuchung transgener Mäusestämmen ein, denen verschiedene metabotrope und ionotrope Rezeptoren oder thermisch aktivierte Ionenkanäle fehlen (u. a. TRPV1, TRPA1). Spannungsgesteuerte Ionenkanäle (NaV, Kv7.2, HCN, CaV3.2) rücken in den Vordergrund, weil nur wenige Subtypen über die Erregbarkeit, d. h. Entstehung, Frequenz und Weiterleitung von Aktionspotentialen zum Zentralnervensystem, entscheiden. Rasant entwickelt sich das neue Gebiet der Neuroimmunologie, das z. B. die Wechselwirkung von Substanz P mit dem Immunsystem studiert und den Beitrag zu chronisch entzündlichen, auch autoimmunen Krankheiten aufzuklären hofft.

Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentstehung
PI: Prof. Dr. K. Messlinger
Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit nozizeptiven Mechanismen in der harten Hirnhaut (Dura mater encephali), im Ganglion trigeminale und im spinalen Trigeminuskern als neurobiologische Grundlage für die Entstehung von Kopfschmerzen. Extrazelluläre Ableitungen von einzelnen Nervenfasern der isolierten Dura mater im Gewebebad geben Auskunft über Sensibilität und Erregung meningealer Afferenzen und die Rolle von Rezeptoren und Ionenkanälen, die beim Menschen wahrscheinlich an der Kopfschmerzentstehung beteiligt sind. Mit einem ähnlichen Präparat wird untersucht, wie die Freisetzung des Neuropeptids CGRP als Indikator für trigeminovaskuläre Aktivierung kontrolliert wird. Mit Methoden der Immunzytochemie und der Molekulärbiologie werden die intrazellulären Signalwege aufgeklärt, die zu dieser Aktivierung führen. Zur Erforschung der zentralen Vorgänge bei der Kopfschmerzentstehung werden die Antworten von Neuronen im spinalen Trigeminuskern sowie die periphere und zentrale Durchblutung registriert. Schließlich wird untersucht, wie bereits angewandte und potentielle therapeutische Prinzipien diese Signalwege beeinflussen.

Eigenschaften peripherer menschlicher C-Fasern

PI: PD Dr. B. Namer

Morphologische und elektrische Eigenschaften peripherer markloser Neurone (C-Fasern) wer-

den direkt am gesunden Menschen und an Patienten mit schmerhaften und schmerzlosen Neuropathien sowie bei Patienten mit chronischem Juckreiz untersucht. Insbesondere liegt dabei das Interesse auf Patienten mit definierten Mutationen in Ionenkanälen, deren veränderte Funktionen zu verändertem Juck- bzw. Schmerzempfinden führen. Es werden Neurone und Mechanismen untersucht, die zur Schmerz- und Juckempfindung beitragen. Verwendete Methoden sind die nicht-invasiven Axon-Reflex-Messungen als indirektes Maß für Neuropeptidfreisetzung und die Psychophysik sowie die Mikroneurographie, um direkt am wachen Menschen Aktionspotentiale von C-Fasern zu registrieren. Dabei wird vor allem versucht, eine Brücke von Patienten mit chronischem Juckreiz oder chronischen Schmerzen zu mechanistischen Untersuchungen an einzelnen Kanälen und Zellen zu schlagen, um ein tieferes Verständnis der systemischen Pathophysiologie zu gewinnen.

Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

PI: Prof. Dr. C. Forster

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine inzwischen etablierte Methode, mit der die Aktivität des menschlichen Hirns bei Verarbeitung verschiedener Reize und Tätigkeiten nachgewiesen werden kann. Die Methode wird eingesetzt, um Hirnareale zu identifizieren, die an der zentralen Verarbeitung von Schmerz und Jucken beteiligt sind. Durch Variation der experimentellen Paradigmen soll die Funktion einzelner Hirnareale und somit deren Beitrag bei der Wahrnehmung des jeweiligen Reizes untersucht werden. Des Weiteren werden in gemeinsamen Projekten mit der Medizinischen Klinik 1 die zentralen Veränderungen untersucht, die durch chronischen Juckreiz bei Patienten mit cholesta-tischen Erkrankungen verursacht werden.

Lehre

Das Institut beteiligt sich mit Pflichtfächern und Veranstaltungen in Physiologie (Vorlesungen, Praktika und Seminare) an der curricularen Lehre der Medizin, Zahnmedizin und Molekularen Medizin. Darüber hinaus wird interdisziplinäre Lehre für Studierende der technischen und naturwissenschaftlichen Fakultät durchgeführt, deren Studiengänge Medizin als Nebenfach oder Wahlpflichtfach enthalten (insbesondere Medizintechnik und Pharmazie).

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

Ausgewählte Publikationen

Babes A, Cirot CI, Hoffmann T, Kichko TI, Selescu T, Neacsu C, Sauer SK, Reeh PW, Fischer MJM. Photosensitization of TRPA1 and TRPV1 by 7-dehydrocholesterol: implications for the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pain* 2017; 158: 2475-2486

Denner AC, Vogler, B, Messlinger K, De Col R. Role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) receptors in rodent models of meningeal nociception - experiments in vitro. *Eur J Pain* 2017; 21: 843-854

Hartmann S, Zheng F, Kynci M, Karch S, Voelkl K, Zott B, D'Avanzo C, Lomoio S, Tesco G, Kim DY, Alzheimer C, Huth T. β -Secretase BACE1 promotes surface expression and function of Kv3.4 at hippocampal mossy fiber synapses. *J Neurosci* 2018; 38: 3480-3494

Karch S, Broichhagen J, Schneider J, Böning D, Hartmann S, Schmid B, Tripal P, Palmisano R, Alzheimer C, Johnsson K, Huth T. A new fluorogenic small molecule labeling tool for surface diffusion analysis and advanced fluorescence imaging of β -site amyloid precursor protein (APP)-cleaving enzyme 1 based on silicone rhodamine: SiR-BACE1. *J Med Chem* 2018; Jul 10. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00387

Hoffmann T, Sharon O, Wittmann J, Carr RW, Vyshevska A, De Col R, Nassar MA, Reeh PW, Weidner C. NaV1.7 and pain: contribution of peripheral nerves. *Pain* 2018; 159: 496-506

Obreja O, Rukwied R, Nagler L, Schmidt M, Schmelz M, Namer B. Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin. *Pain*. 2018 Mar;159(3):416-426

Internationale Zusammenarbeit

Prof. S. Werner, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zürich: Schweiz

Prof. S. Todorovic, U of Colorado School of Medicine, Aurora, CO: USA

Prof. A. Babes, University of Bukarest, Bukarest: Rumänien

Dr. M. Dux, Institute of Physiology, University of Szeged: Ungarn

Prof. E. Jorum, Department for Neurophysiology, Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo: Norwegen