

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Professur für Herz-Kreislaufphysiologie

Adresse

Waldstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522301
Fax: +49 9131 8522770
www.physiologie2.fau.de

Leiter

Prof. Dr. med. Tilmann Volk

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Tilmann Volk
Tel.: +49 9131 8522301
Fax: +49 9131 8522770
physiologie2-sekretariat@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- zelluläre kardiale Elektrophysiologie
- elektromechanische Kopplung

Struktur der Professur

Professur: 1
Beschäftigte: 5
• Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 1)
• Promovierende: 2

Strukturelle Besonderheit

Der Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie) und die Professur für Herz-Kreislaufphysiologie bilden gemeinsam das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie. Leiter und stellvertretender Leiter des Instituts sind der Lehrstuhlinhaber beziehungsweise die Professur.

Forschung

Der Forschungsschwerpunkt der Professur für Herz-Kreislaufphysiologie ist die Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) und von Kontraktionsschwäche bei Herzversagen (Herzinsuffizienz). Herzinsuffizienz führt zu strukturellen und regulativen Veränderungen sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer und molekularer Ebene. Diese Prozesse werden als „Remodelling“ bezeichnet und stören die elektromechanische Funktion des Herzens. So kann beispielsweise eine gestörte Regulation oder Expression kardialer Ionenkanäle zu Herzrhythmusstörungen bis hin zum „plötzlichen“ Herztod führen. Eine übermäßige Produktion von Bindegewebe (Fibrose) oder ein Umbau der Zellstruktur können die Kontraktionskraft des Herzens beeinträchtigen und die Herzinsuffizienz verschlimmern.

Unser Ziel ist es, die zellulären Mechanismen, die zu diesem Remodelling führen, besser zu verstehen, um daraus neue diagnostische, therapeutische oder präventive Ansätze abzuleiten. Wir arbeiten eng mit Kolleginnen und Kollegen aus der Herzchirurgischen Klinik und der Kinderkardiologischen Abteilung zusammen, was uns translationale Forschungsprojekte ermöglicht.

Zelluläre kardiale Elektrophysiologie

Zur Untersuchung von Funktion und Regulation von Ionenkanälen wird ein breites Spektrum an elektrophysiologischen, molekularbiologischen und zellphysiologischen Methoden eingesetzt. Um Ströme durch bestimmte Ionenkanäle oder Membranpotentiale zu messen, verwenden wir die Patch-Clamp-Technik, bei der einzelne Herzzellen mit einer Mikropipette elektrisch kontrolliert werden. So können u.a. Ionenströme gemessen werden, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Aktionspotentialen und der Initiierung der Kontraktion haben. Es ist bekannt, dass Unterschiede in der Aktionspotentialdauer (APD) in verschiedenen Regionen des Herzens für eine normale Erregungsrückbildung von großer Wichtigkeit sind. So besteht über die freie Wand des linken Ventrikels ein Gradient in der APD mit einer deutlich größeren APD in endokardnahen als in epikardnahen Schichten. Dies führt dazu, dass endokardnahe Schichten, obwohl sie zuerst erregt werden, erst im Anschluss an epikardnahe Schichten repolarisieren. Die Erregung breitet sich also vom Endokard zum Epikard hin aus, bildet sich aber vom Epikard zum Endokard hin zurück. Dieser wohlorganisierte Ablauf der Erholung von der Erregung ist unter pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise einer Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz, empfindlich gestört, was bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und „plötzlichen“ Herztod beiträgt.

Um die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen, werden in der Arbeitsgruppe an Tier- und Zellkulturmodellen experimentell die an der Steuerung der kardialen Erregungsbildung und -rückbildung beteiligten Ionenkanäle (u. a. Na^+ , K^+ und Ca^{2+} -Kanäle), ihre Regulation und Pharmakologie untersucht. Im Vordergrund steht dabei die Identifikation von Signalkaskaden, die an der Regulation dieser Ionenkanäle unter pathophysiologischen Bedingungen beteiligt sind. So liegt ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe in der Aufklärung der Rolle des kardialen Mineralokortikoidrezeptors (MR) bei der Regulation kardialer Ca^{2+} und K^+ Kanäle. Ziel der Untersuchung kardialer Ionenkanäle ist

es, durch ein tieferes Verständnis der Mechanismen kardialer Erregungsrückbildung in Zukunft die Möglichkeit zu erhalten, spezifisch in die Organisation der Repolarisation eingreifen und so der Entstehung von Herzrhythmusstörungen vorbeugen zu können.



Isolierte ventrikuläre menschliche Kardiomyozyte während eines Patch-Clamp-Experiments

Elektromechanische Kopplung

Elektromechanische Kopplung ist der Prozess, der elektrische Signale an der Herzmuskelzelle, d. h. Aktionspotentiale, in eine mechanische Aktion, d. h. Kontraktion, überführt. Im Herzen geschieht dies durch einen Einstrom von Kalziumionen durch den L-Typ- Ca^{2+} -Kanal in die Zelle, welche dann an Ryanodinrezeptoren im sarkoplasmatischen Retikulum binden und dadurch eine zusätzliche Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Speichern bewirken. Dies nennt man daher auch Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung. Die resultierende Zunahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bewirkt dann die Kontraktion. Dabei ist es wichtig, wieviel Ca^{2+} freigesetzt wird und wie schnell dies geschieht. Wird zu wenig Ca^{2+} freigesetzt oder dauert die Freisetzung zu lange, dann wird die Kontraktion ineffizient und schwach. Und eben dies geschieht bei Herzinsuffizienz, ausgelöst unter anderem durch einen Umbau der mikroskopischen Struktur von Herzmuskelzellen.

Das transversale tubuläre System (T-System) in ventrikulären Kardiomyozyten besteht aus vielen schlauchförmigen Membraneinstülpungen, die von außen in das Zellinnere verlaufen. Ca^{2+} -Kanäle sind bevorzugt in der Membran dieser T-Tubuli lokalisiert und stehen in engem Kontakt zu den Ryanodinrezeptoren. Die Aufgabe der T-Tubuli ist es also, möglichst viele Ca^{2+} -Kanäle sehr nah an Ryanodinrezeptoren heranzuführen, damit die Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung effizient und schnell ablaufen kann. Bei Herzinsuffizienz ist die Struktur des T-Systems und damit auch die Lokalisation der Ca^{2+} -Kanäle gestört, was durch hochauflösende dreidimensionale Mikroskopie (konfokale oder STED Mikroskopie) sichtbar gemacht werden kann. Folge davon ist

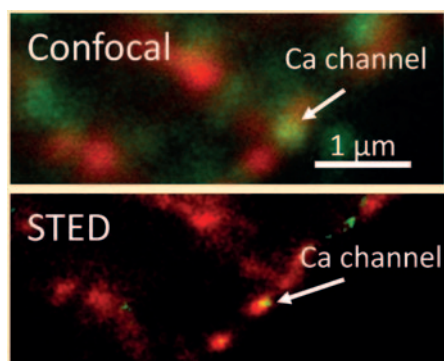
eine verzögerte und unregelmäßige Ca^{2+} -Freisetzung, die mit Hilfe von Ca^{2+} -Indikatoren untersucht und mit computergestützter Bildverarbeitung quantifiziert werden kann.

In Zell- und Gewebekulturmodellen sowie an menschlichen Zellen und Geweben untersuchen wir, welche zellulären Prozesse und Signale T-System-Veränderungen bewirken und wie diese Prozesse aufgehalten oder rückgängig gemacht werden können. Außerdem korrelieren wir die strukturellen und funktionellen Veränderungen mit dem klinischen Erscheinungsbild von Patienten, um mögliche prognostische oder diagnostische Zusammenhänge zu erkennen und gegebenenfalls neue Therapiestrategien entwickeln zu können.



A 3D-konfokalmikroskopische Darstellung des T-Systems einer Herzmuskelzelle

B Herzmuskelzelle mit einer Rarefizierung des T-Systems, z. B. durch Herzinsuffizienz



Immunfluoreszenzanalyse der Ca^{2+} -Kanalexpression mit konfokaler und STED-Mikroskopie in einer Kardiomyozyte

Lehre

Das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie beteiligt sich an der curricularen Lehre in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin (Bachelor- und Masterstudiengang). Es wird ein Wahlpflichtfach „Angewandte Physiologie“ angeboten.

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

Ausgewählte Publikationen

Seidel T, Sankarankutty AC, Sachse FB. Remodeling of the transverse tubular system after myocardial infarction in rabbit correlates with local fibrosis: A potential role of biomechanics. *Prog Biophys Mol Biol.* 2017. 130: 302–314

Greiner J, Sankarankutty AC, Seemann G, Seidel T, Sachse FB. Confocal Microscopy-Based Estimation of Parameters for Computational Modeling of Electrical Conduction in the Normal and Infarcted Heart. *Front Physiol.* 2018;9:239

Internationale Zusammenarbeit

Prof. FB Sachse, University of Utah, Salt Lake City, Utah: USA

Prof. JP Benitah, INSERM, Université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry: Frankreich

Prof. D Alvarez de la Rosa, University of La Laguna, La Laguna: Spanien

Dr. R Oakley / Prof. J Cidlowski, National Institute of Health and Environmental Sciences, Research Triangle Park, North Carolina: USA