

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
- Systemische Neurophysiologie
- Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen
- trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentsstehung
- funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Struktur des Instituts

Professuren: 3

Beschäftigte: 40

- Wissenschaftler: 16 (davon drittmittelfinanziert: 8)
- Promovierende: 9

Strukturelle Besonderheit

Das Institut beherbergt Messplätze von Arbeitsgruppen der Anästhesiologischen Klinik, den Medizinischen Kliniken 1 und 4, und der Psychiatrischen Klinik 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 kommunizieren unterschiedliche Hirnregionen miteinander?

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

Wir untersuchen diese und verwandte Fragen mit einem breiten Methodenspektrum, das von modernen elektrophysiologischen, optischen, zell- und molekularbiologischen Verfahren bis hin zur

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)

Systemische Neurophysiologie

PI: Prof. Dr. A. Ponomarenko

Die Motivation unserer Forschung ist es, die Echtzeit-Interaktionen zwischen neuronalen Ensembles im Gehirn zu entschlüsseln, die erlerntem und angeborenem Verhalten zugrunde liegen. Während dieser Verhaltensweisen zeigen kortikale und subkortikale Regionen verschiedene Arten von Netzwerksynchronisation, welche neuronale Ensembles zeitlich koordiniert und bei neuropsychiatrischen Krankheiten häufig beeinträchtigt ist. Wir kombinieren elektrophysiologische Ableitungen und optogenetische Manipulationen neuronaler Aktivität bei Nagern während des Verhaltens, Mausgenetik und mathematische Modellierung, um Netzwerksynchronisation und neuronale Kodierung in Hirnregionen zu untersuchen, die an Gedächtnis, Navigation und adaptivem Verhalten beteiligt sind. Darüber hinaus erforschen wir die Signalübertragung zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen, die angeborene Verhaltensweisen wie Essverhalten, soziale Interaktion und Schlaf steuern. Eine kürzlich abgeschlossene Arbeit konzentrierte sich auf die Funktionen der für Zwangsstörungen relevanten Kopplung von schnellen und langsamen Oszillationen in der präfrontalen-subthalamischen Bahn. Ein weiteres Projekt widmete sich der Rolle der Signalübertragung zwischen Interneuronen und Astrozyten im präfrontalen Kortex bei Oszillationen, Ensemblekodierung und Entscheidungsfindung.

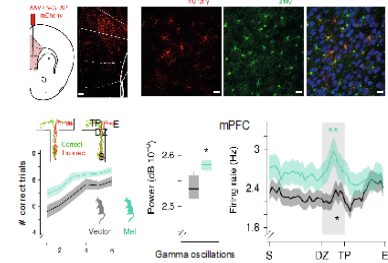


Abb.1: Optogenetische Stimulation präfrontaler Astrozyten durch Melanopsin (Mel) verbessert das räumliche Arbeitsgedächtnis, verstärkt Gamma-Oszillationen, und erhöht die Feuerrate von exzitatorischen kortikalen Neuronen. S100 – ein astrozytische Marker, S – Start, DZ – „decision zone“, TP – „turning point“, E – Ende. Mod. aus Mederos et al., Nat. Neurosci., 2020.

Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen

PI: Prof. Dr. Susanne Sauer, Prof. Dr. P. 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 transgenierte Zelllinien werden benutzt, um Aktionspotentiale, Ionenströme, Calcium-Anstiege und Freisetzung von Neuropeptiden zu studieren. Ziel ist, nozizeptive Transduktion und Integration von Reizen sowie Möglichkeiten pharmakologischer Intervention aufzuklären. Spezielle Themen sind Sensibilisierung durch Gewebsazidose, Entzündungsmediatoren, Metabolite sowie deren intrazelluläre Signaltransduktion. Dies schließt die Untersuchung transgener Mäusestämme 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. Ein Schwerpunkt der Gruppe sind Untersuchungen zur Entstehung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Ein Teilprojekt beschäftigt sich mit reaktiven Dicarboxylverbindungen, die eine Glykierung des Transduktionskanals TRPA1 hervorrufen, das andere Projekt untersucht die Folgen der Glykosylierung eines Calciumkanals (Cav3.2). Beide Prozesse steigern die Erregbarkeit von Nozizeptoren und können so zur Entstehung von Schmerzen bei dieser diabetischen Komplikation beitragen

Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentsstehung

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 Kopfschmerzentscheidung 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 Molekularbiologie werden die intrazellulären Signalwege aufgeklärt, die zu dieser Aktivierung führen. Zur Erforschung der zentralen Vorgänge bei der Kopfschmerzentscheidung 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.

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 cholestatischen 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 Physiologie als Nebenfach oder Wahlpflichtfach enthalten (insbesondere Medizintechnik und Pharmazie).

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

Ausgewählte Publikationen

Becker AK, Auditore A, Pischetsrieder M, Messlinger K, Fleming T, Reeh PW, Sauer SK. Reactive dicarbonyl compounds cause Calcitonin Gene-related Peptide release and synergize with inflammatory conditions in mouse skin and peritoneum. *J Biol Chem* 295:6330-6343, 2020.

Dierich M, Hartmann S, Dietrich N, Moeser P, Brede F, Johnson Chacko L, Tziridis K, Schilling A, Krauss P, Hessler S, Karch S, Schrott-Fischer A, Blumer M, Birchmeier C, Oliver D, Moser T, Schulze H, Alzheimer C, Leitner M, Huth T. β -secretase BACE1 is required for normal cochlear function. *J Neurosci* 39: 9013-9027, 2019.

Dux M, Babes A, Manchen J, Sertel-Nakajima J, Vogler B, Schramm J, Messlinger K. *Eur J Pain*. 24:383-397, 2020.

Heikenfeld C, Mederos S, Chen C, Korotkova T,

Schnitzler A, Ponomarenko A. Prefrontal - subthalamic pathway supports action selection in a spatial working memory task. *Sci Rep* 10: 10497, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-67185-1

Kasagarod VB, Pacios-Michelena A, Schaefer N, Zheng F, Bader N, Alzheimer C, Villmann C, Schindelin H. Pyridoxal kinase inhibition by artemisinin downregulates inhibitory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 117: 33235-33245, 2020.

Mederos S, Sánchez-Puelles C, Esparza J, Valero M, Ponomarenko A, Perea G. GABAergic signaling to astrocytes in the prefrontal cortex sustains goal-directed behaviors. *Nature Neurosci*, 2020, doi: 10.1038/s41593-020-00752-x.

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,

Dr. G. Perea, Instituto Cajal, Madrid: Spanien,

Prof. A.V. Tzingounis, University of Connecticut, Storrs, CT: USA