

# 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 kardiiale 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 translationalen Forschungsprojekte ermöglicht. Zelluläre kardiiale 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.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  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

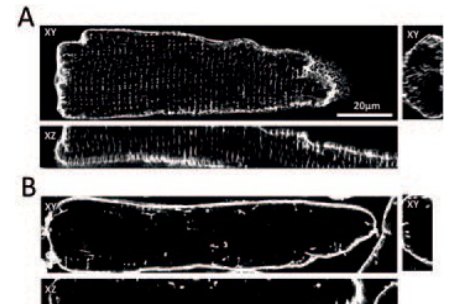
### Elektromechanische Kopplung

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 Kalzium-

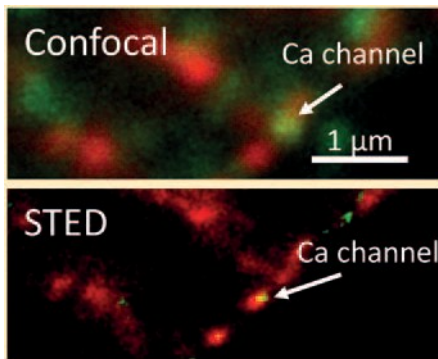
ionen durch den L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal in die Zelle, welche dann an Ryanodinrezeptoren im sarkoplasmatischen Retikulum binden und dadurch eine zusätzliche  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus intrazellulären Speichern bewirken. Dies nennt man daher auch  $\text{Ca}^{2+}$ -induzierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung. Die resultierende Zunahme der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration bewirkt dann die Kontraktion. Dabei ist es wichtig, wieviel  $\text{Ca}^{2+}$  freigesetzt wird und wie schnell dies geschieht. Wird zu wenig  $\text{Ca}^{2+}$  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.  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle sehr nah an Ryanodinrezeptoren heranzuführen, damit die  $\text{Ca}^{2+}$ -induzierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung effizient und schnell ablaufen kann. Bei Herzinsuffizienz ist die Struktur des T-Systems und damit auch die Lokalisation der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle gestört, was durch hochauflösende dreidimensionale Mikroskopie (konfokale oder STED Mikroskopie) sichtbar gemacht werden kann. Folge davon ist eine verzögerte und unregelmäßige  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung, die mit Hilfe von  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $Ca^{2+}$ -Kanal-expression mit konfokaler und STED-Mikroskopie in einer Kardiomyozyte

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

## 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

Launhardt M, Ebel N, Kondruweit M, Weyand M, Volk T, Drummer D. Developing a patient individualized flexible silicone implant using SLS and vacuum die casting. AIP Conference Proceedings 2055. 2019. 140005; <https://doi.org/10.1063/1.5084908>

Seidel T, Fiegler DJ, Baur TJ, Ritzer A, Nay S, Heim C, Weyand M, Milting H, Oakley RH, Cidlowski JA, Volk T. Glucocorticoids Preserve the T-Tubular System in Ventricular Cardiomyocytes by Upregulation of Autophagic Flux. Basic Res Cardiol 2019. 114: 47

Abu-Khousa M, Fiegler DJ, Sommer ST, Minabari G, Milting H, Heim C, Weyand M, Tomasi R, Dendorfer A, Volk T, Seidel T. The Degree of T-System Remodeling Predicts Negative Force-Frequency Relationship and Prolonged Relaxation Time in Failing Human Myocardium. Front Physiol 2020. 11:182

Fiegler DJ, Volk T, Seidel T. Isolation of Human Ventricular Cardiomyocytes from Vibratome-Cut Myocardial Slices. J Vis Exp. 2020. 159: e61167. doi: 10.3791/61167

Wacker C, Dams N, Schauer A, Ritzer A, Volk T, Wagner M. Region-specific mechanisms of corticosteroid-mediated inotropy in rat cardiomyocytes. Sci Rep. 2020. 10:11604. doi: 10.1038/s41598-020-68308-4

Bleisinger N, Dittrich R, Strahl O, Brauweiler R, Hoffmann I, Beckmann WM, Volk T. Me<sub>2</sub>SO perfusion time for whole-organ cryopreservation can be shortened: results of micro-computed tomography monitoring during Me<sub>2</sub>SO perfusion of rat hearts. PLOS One. 2020. 15:e0238519. doi: 10.1371/journal.pone.0238519

## Internationale Zusammenarbeit

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