

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

- Molekulare Mechanismen der kardialen Rhythmogenese und Arrhythmien
- HCN-Kanäle im Nervensystem
- Nierenfunktion bei Sepsis
- Pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie und der Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz (zum 30.6.2013 ausgelaufen) das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als Geschäftsführender Direktor wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie ab. Die Forschungsarbeiten werden durch zwei Professoren, vier habilitierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, sieben promovierende und fünf technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle und Austauscher im Herz. Untersucht werden dabei u. a. molekulare Mechanismen der Entstehung des Herzrhythmus. Zudem wird die Rolle von HCN-Kanälen im Nervensystem analysiert. Ein weiterer Schwerpunkt sind Arbeiten zur Nierenfunktion bei Sepsis sowie Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren.

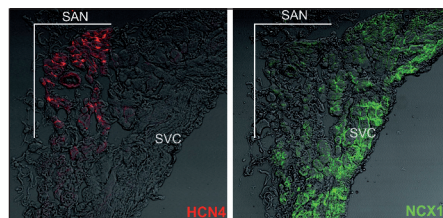
Es werden molekularbiologische, mausgenetische, elektrophysiologische, Ganztier-Untersuchungsmethoden sowie funktionelle Kernspintomographie eingesetzt. Forschungsförderung besteht u. a. durch die DFG und das BMBF. Zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie wird ein

Arzneimittelinformationsservice für ärztliche Beschäftigte des UK Erlangen und niedergelassene Ärzte betrieben.

Forschung

Molekulare Mechanismen der kardialen Rhythmogenese und Arrhythmien

Projektleiter: PD Dr. J. Stieber, PD Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig
Die Mechanismen, die der Generierung des Herzrhythmus zugrunde liegen, wurden durch verschiedene Mausmutanten untersucht. Mäuse mit einer Deletion des Natrium/Calcium-Austauschers NCX1 selektiv im Sinusknoten entwickelten eine Bradykardie und Arrhythmien. Mutierte Sinusknoten zellen zeigten irreguläre und seltener auftretende spontane Ca^{2+} -Signale. Die Ergebnisse zeigen, dass NCX1 für die korrekte Rhythmogenese im Sinusknoten erforderlich ist. Eine HCN triple-Mutante (HCN1/2/4-KO) wurde auf elektrophysiologischer Ebene an isolierten Sinusknoten zellen weiter analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass der sinoatriale i_r -Strom durch die kombinierte Aktivität dreier HCN-Isoformen generiert wird. Wir konnten in früheren Untersuchungen zeigen, dass die Aktivität ventrikulärer HCN-Kanäle bei kardialer Hypertrophie erhöht ist. Die dadurch potentiell erhöhte Arrhythmie neigung isolierter ventrikulärer Myozyten wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. F.U. Müller (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) analysiert. In einer Zusammenarbeit mit Prof. K.R. Chien (Karolinska Institut, Stockholm) konnte gezeigt werden, dass der Schrittmacherkanal HCN4 überraschenderweise einen selektiven Marker für das erste Herzfeld in der kardialen Embryonalentwicklung darstellt.



Konditionelle Deletion des Natrium/Calciumaustauschers NCX1 im Sinusknoten. Der Sinusknoten (SAN) ist durch den Nachweis von HCN4 (rot, links) dargestellt. Nach der Gendelektion ist NCX1 (grün, rechts) im Sinusknoten nicht mehr nachweisbar, im restlichen Herz aber unverändert vorhanden.

(Herrmann S, Lipp P, Wiesen K, Stieber J, Nguyen H, Kaiser E, Ludwig A. The cardiac sodium-calcium exchanger NCX1 is a key player in the initiation and maintenance of a stable heart rhythm. *Cardiovasc Res* 2013, 99: 780-8. By permission of Oxford University Press)

HCN-Kanäle im Nervensystem

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

Wir konnten zeigen, dass HCN Kanäle bei der Entwicklung von Allodynie und Hyperalgesie bei akuter Inflammation beteiligt sind. Wir haben nun die Rolle von HCN2 in einem chronischen Schmerzmodell untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass das Fehlen von HCN2 in sensorischen Neuronen die Überempfindlichkeit gegenüber Berührung bei chronischer Entzündung vermindert. Die Sensitivität gegenüber Hitzereizen blieb dagegen unverändert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass chronische Entzündung in einer vermehrten Expression von HCN2 in peripheren und spinalen terminalen Endigungen von Nozizeptoren resultiert. Daneben wurde in einer Kooperation mit Prof. Dr. T. Budde (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) die Rolle von HCN4 in thalamischen Kerngebieten untersucht.

Nierenfunktion bei Sepsis

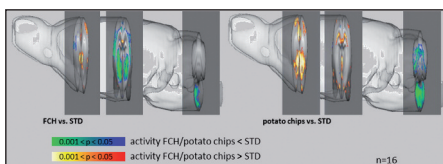
Projektleiter: Prof. Dr. K. Höcherl

Die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens bei Sepsis ist komplex. Eine Hypoperfusion der Nieren aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation scheint dabei ein zentraler pathogenetischer Faktor zu sein. Ein primäres Ziel für die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion bei Patienten könnte deshalb eine Normalisierung der Nierendurchblutung sein. Eine Hyporeaktivität von Vasokonstriktoren, wie z. B. Angiotensin II, wird sowohl bei Patienten als auch in Tiermodellen beobachtet. Das AT1-Rezeptor-assoziierte Protein 1 (Arap1) wird in vaskulären glatten Muskelzellen exprimiert und bedingt eine Erhöhung der Expression des AT1-Rezeptors. Eine Dysregulation von Arap1 könnte deshalb eine Hyporeaktivität von Angiotensin II im Rahmen einer Endotoxämie verursachen. Wir konnten zeigen, dass nach Injektionen von Lipopolysaccharid (LPS) die Arap1 Expression in Wildtyp-Mäusen verringert ist. Die Injektion von LPS verminderte den arteriellen Blutdruck sowohl in Arap1-KO als auch in Wildtyp-Mäusen, wobei die Sepsis-induzierte Hypotonie in Arap1-KO schneller und ausgeprägter war. Der Endotoxämiebedingte Abfall der Arap1 Expression konnte in kultivierten Mesangialzellen durch Inkubation mit pro-inflammatorischen Zytokinen bestätigt werden. Unsere Befunde zeigen, dass eine verminderte Expression von Arap1 zur Entstehung einer Hypotonie im Rahmen einer Endotoxämie beiträgt, indem die vaskuläre Wirkung von Angiotensin II abgeschwächt wird.

Pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse

Projektleiter: PD Dr. A. Hess

Bildgebung spielt eine immer größere Rolle in Forschung und Klinik, was sich auch in zahlreichen Kooperationen unserer Arbeitsgruppe widerspiegelt. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 2 konnte der erhöhte Fettgehalt in der Aortenwurzel bei ApoE-defizienten Mäusen nachgewiesen werden. In Zusammenarbeit mit dem Neuropathologischen Institut konnte eine neue Diagnostik der hippocampalen Sklerose etabliert werden, und es konnten Einblicke in das Invasionsverhalten eines Craniopharyngioms gewonnen werden. In einer Kooperation mit Prof. Dr. J. Penninger (Institut für Molekulare Biotechnologie, Wien) wurde bei CLP1 Mausmutanten in der Embryonalentwicklung eine Mikrocephalie nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem die Cortex-Dicke bei CLP1 Mutanten deutlich reduziert ist. Im Rahmen der Emerging Field Initiative der FAU wurden im Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Lebensmittelchemie Arbeiten zu „Neurotrition“ weitergeführt. Es wurde gezeigt, dass für das erhöhte Verlangen nach Chips nicht deren Energiedichte, sondern ein optimales Fett-Kohlenhydratverhältnis der wichtigste Faktor ist. In unserem Hauptforschungsgebiet „Schmerz“ haben wir eine translationale Studie in Kooperation mit Prof. J.S. Mogil (McGill University, Montreal) und Prof. Dr. C. Maihöfner (Klinikum Fürth) durchgeführt. Mittels graph-theoretischer Analyse konnten wir erstmals nachweisen, dass für Schmerz ein spezifisches Interaktionsverhalten der aktivierten Gehirnstrukturen verantwortlich ist. In enger Kooperation mit der Medizinischen Klinik 3 wurde die PreCePRA Studie begonnen. Ziel ist es, unsere Hypothese zu validieren, dass fMRI als früher Prädiktor für den Erfolg einer Anti-TNF Therapie bei rheumatoider Arthritis geeignet ist. Dass prinzipiell fMRI bei der Anti-TNF Therapie als Erfolgsprädiktor sehr gut geeignet ist, konnte eine „proof-of-concept“ Studie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 1 bei Morbus Crohn Patienten zeigen.



Aktivitätsverteilung im Rattengehirn bei Aufnahme von Futter mit optimalem Fett-Kohlenhydrat-Verhältnis (FCH, links) sowie Kartoffelchips (rechts) jeweils im Vergleich zu Standardfutter (STD). Gehirnbereiche, die bei Testfutter stärker aktiviert waren, sind gelb – rot; Areale mit höherer Aktivierung bei Standardfutter grün – blau.

Lehre

Pharmakologie und Toxikologie wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie gelehrt. Die Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin erfolgt durch eine Vorlesung sowie ein Seminar, in dem in Kleingruppen anhand von Fallbeispielen unterrichtet wird. Die Studierenden des Studienganges Molekulare Medizin werden durch eine Vorlesung, ein Seminar sowie F-Praktika unterrichtet. Zudem leistet der Lehrstuhl die Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apothekerinnen und Apotheker. Das umfasst Vorlesungen in Pharmakologie und Pathophysiologie für Pharmazeuten sowie Seminare und Laborpraktika. Zudem können die Studierenden einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Herrmann S, Lipp P, Wiesen K, Stieber J, Nguyen H, Kaiser E, Ludwig A. The cardiac sodium-calcium exchanger NCX1 is a key player in the initiation and maintenance of a stable heart rhythm. *Cardiovasc Res* 2013, 99: 780-8

Mederle K, Schweda F, Kattler V, Doblinger E, Miyata K, Höcherl K, Oike Y, Castrop H. The angiotensin II AT1 receptor-associated protein Arap1 is involved in sepsis-induced hypotension. *Crit Care* 2013, 17: R130

Später D, Abramczuk MK, Buac K, Zangi L, Stachel MW, Clarke J, Sahara M, Ludwig A, Chien KR. A HCN4+ cardiomyogenic progenitor derived from the first heart field and human pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol* 2013, 15: 1098-106

Hoch T, Kreitz S, Gaffling S, Pischetsrieder M, Hess A. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging for mapping of whole brain activity patterns associated with the intake of snack food in ad libitum fed rats. *PLoS One* 2013, 8: e55354

Karaca E et al. Human CLP1 mutations alter tRNA biogenesis, affecting both peripheral and central nervous system function. *Cell* 2014, 157: 636-50

Schnorr S, Eberhardt M, Kistner K, Rajab H, Käber J, Hess A, Reeh P, Ludwig A, Herrmann S. HCN2 channels account for mechanical (but not heat) hyperalgesia during long-standing inflammation. *Pain* 2014, 155: 1079-90

Internationale Zusammenarbeit

Prof. D.M. Chetkovich, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago: USA

Prof. K.R. Chien, Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institutet: Sweden

Prof. J. Mogil, Department of Psychology, McGill University, Montreal: Canada

Prof. J. Penninger, Institute of Molecular Biotechnology, Vienna: Austria

Prof. A. Tinker, William Harvey Heart Centre, Queen Mary University of London, London: USA

Prof. X. Wehrens, Cardiovascular Research Institute, Baylor College of Medicine, Houston: USA

Prof. K.-W. Yau, School of Medicine, Johns Hopkins University: USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker, 4,7 Tesla Kleintier-MRT

Zeiss, Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5