

# 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

### Vorstand

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig  
Tel.: +49 9131 8522220  
Fax: +49 9131 8522774  
ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Kardiale Schrittmacher-Mechanismen
- Ionenkanäle im Herzventrikel
- Neuronale HCN-Kanäle
- 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 das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als geschäftsführender Direktor des Instituts wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie (Prof. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. M. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 31 Mitarbeiter. Die Forschungen werden durch 8 promovierte Wissenschaftler, 7 Doktoranden und 6 technische Assistenten durchgeführt. Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle (HCN-Schrittmacherkanäle, Calciumkanäle, Ryanodinrezeptoren) im Herz sowie im Nervensystem, dort insbesondere bei der Schmerzentstehung. Ein weiterer Schwerpunkt ist pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren. Zur Bearbeitung dieser Themen werden molekularbiologische, mausgenetische, elektrophysiologische und Ganztier-Untersuchungsmethoden sowie funktionelle Kernspintomographie eingesetzt. Forschungsförderung besteht durch mehrere Projekte der DFG sowie durch die EU und das BMBF. Zusammen mit den Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische To-

xikologie wird ein Arzneimittelinformationservice für Ärzte des Uniklinikums und Niedergelassene betrieben.

### Forschung

#### Kardiale Schrittmacher-Mechanismen

Projektleiter: J. Stieber, S. Herrmann, A. Ludwig  
Mit Hilfe verschiedener knock-in und knock-out Mausmodelle wird der komplexe Mechanismus der Rhythmogenese im Sinusknoten untersucht. Wir konnten zum ersten Mal ein Mausmodell für das altersabhängige Sick-sinus-Syndrom herstellen. Unter Verwendung unserer induzierbaren sinusnoten-spezifischen Cre-Linie wurden die Zellen des Sinusknotens deletiert, was in typischen Rhythmusstörungen resultierte. Überraschenderweise war aber trotz einer kompletter Elimination des Sinusknotens noch ausreichende atriale Schrittmacheraktivität nachweisbar.

Weiterhin wurde die Rolle des If-Stroms bei der Rhythmogenese analysiert. Durch eine Triple-knockout Maus (HCN1/2/4) konnte zum ersten Mal der Strom im Sinusknoten von adulten Tieren komplett ausgeschaltet werden, was in schwerer Bradyardie und Lethalität resultierte. In weiteren Projekten werden die Funktion spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und Ryanodin-Rezeptoren im Reizbildungssystem untersucht.

#### Ionenkanäle im Herzventrikel

Projektleiter: S. Herrmann, A. Ludwig, J. Stieber  
Bei Herzinsuffizienz und Hypertrophie treten häufig gefährliche Arrhythmien auf, an denen möglicherweise auch If beteiligt ist. Nach Erzeugung einer linksventrikulären Hypertrophie im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass dieser Strom in hypertrophen ventrikulären Myozyten deutlich vergrößert ist. Bei Analyse von herzspezifischen HCN2+4-Doppelknock-out-Tieren stellte sich dann überraschenderweise heraus, dass HCN-Kanäle an der Verlängerung der Repolarisationsphase im hypertrophen Herz beteiligt sind. Damit konnte zum ersten Mal ein direkter Hinweis für ein pro-arrhythmogenes Potential dieser Ionenkanäle im kranken Herz erbracht werden.

In einem weiteren Projekt wurde durch konditionale Mausmutanten die Rolle von Ryanodin-Rezeptoren (RyR2) in unterschiedlichen kardialen Zelltypen untersucht. Das Fehlen der Kanäle im ventrikulären Myokard resultierte in einer ausgeprägten dilatativen Kardiomyopathie. Die selektive Deletion im Sinusknoten führte zu

Bradykardie mit eingeschränkter Frequenzmodulation sowie einer Verminderung des basalen Calcium-Gehaltes von Schrittmacherzellen.

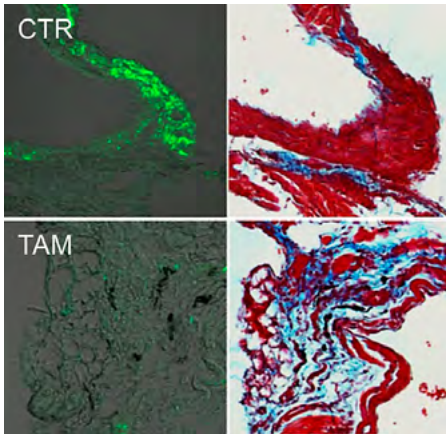
#### Neuronale HCN-Kanäle

Projektleiter: S. Herrmann, A. Ludwig  
Bei der Generierung und Weiterleitung von Schmerzreizen im Spinalganglion sind eine Reihe von Ionenkanälen, darunter möglicherweise auch HCN-Kanäle beteiligt. Zur Untersuchung dieser Hypothese haben wir nozizeptor-spezifische HCN1- und HCN2-Deletionsmutanten hergestellt und charakterisiert. Die Tiere zeigen eine verminderte Reaktion in Modellen für neuropathischen und entzündlichen Schmerz. Einzelfaser-Analysen am isolierten Haut-Nervenpräparat in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Reeh, Physiologie weisen ebenfalls in diese Richtung. Die Ergebnisse belegen eine wichtige Rolle von HCN-Kanälen bei der Entstehung von Schmerzreizen in Nozizeptoren.

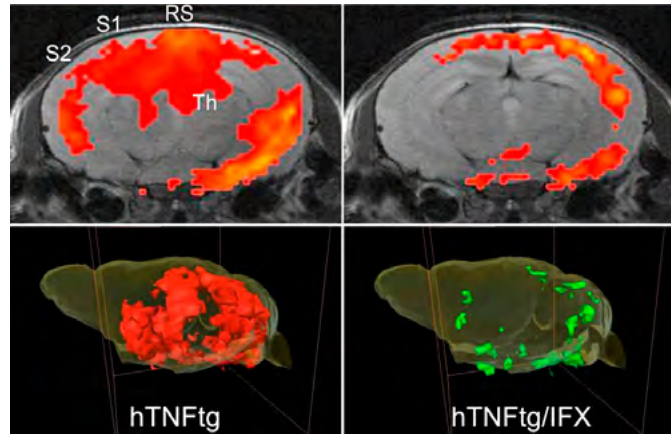
Weiterhin wird unter Verwendung einer gehirnspezifischen Deletion von HCN4 die genaue Funktion von HCN4 im Thalamus untersucht. Diese Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit der Universität Münster durchgeführt.

#### Pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse

Projektleiter: A. Hess  
Die Arbeitsgruppe Pharmakologische Bildgebung / Bildanalyse benutzt die nicht-invasive funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Erforschung nozizeptiver Prozesse im zentralen Nervensystem von Nagern und Menschen. Durch die erfolgreiche Etablierung dieser Technik an transgenen Mäusen konnten erstmals moderne genetische Techniken mit funktioneller Bildgebung kombiniert werden; die Arbeitsgruppe verfügt hiermit über ein Alleinstellungsmerkmal. Dies belegen hochrangige Publikationen. Zusammen mit der Gruppe von Prof. Penninger vom Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien wurde gezeigt, dass eine Isoform einer akzessorischen Calciumkanal-Untereinheit (alpha2delta3) im Thalamus selektiv an der Weiterleitung nozizeptiver Signale beteiligt ist (Cell 2010). In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Schett, Medizinische Klinik 3 konnte in einer Studie an transgenen Mäusen, die humanes TNFalpha überexprimieren und daher arthritische Symptome ausprägen, gezeigt werden, wie eine moderne Antikörpertherapie mittels Infliximab die Verarbeitung von Schmerzsignalen im ZNS verän-



Sick sinus-Mausmodell: Durch Verabreichung des Induktors Tamoxifen (TAM) werden die Schrittmacher-Zellen des Sinusknotens vollständig eliminiert.



Applikation von Infliximab (IFX) reduziert die verstärkte neuronale Aktivität im Gehirn von TNF-transgenen Mäusen (hTNFtg).

dert und zu schmerzfreieren Zuständen führt. Vergleichbare Änderung konnten zudem im Gehirn von Arthritispatienten mittels fMRT Studien gezeigt (PNAS 2011). Die tierschonende Bildgebung an Versuchstieren in Kombination mit der Entwicklung von geeigneten bildanalytischen Techniken führte zur erfolgreichen Einwerbung von Drittmitteln (DFG FG 661, DFG KFO 130, BMBF 3R, Baxter) und in verschiedensten Kooperationen zu zahlreichen Publikationen. Die core-unit Kleintierbildung des IZKF wurde ebenfalls mit etlichen Publikationen beendet.

## Lehre

Das Fach Pharmakologie und Toxikologie wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie unterrichtet. Die Ausbildung der Humanmediziner erfolgt durch eine Hauptvorlesung sowie ein Seminar, in dem in Kleingruppen anhand von Fallbeispielen die Grundlagen der Pharmakotherapie vermittelt werden. Die Studierenden der Molekularmedizin werden durch eine Vorlesung und ein Seminar unterrichtet, weiterhin werden F-Praktika durchgeführt.

Zudem leistet der Lehrstuhl die komplette Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apotheker. Das umfasst Vorlesungen in Pharmakologie und Pathophysiologie für Pharmazeuten sowie Seminare und Laborpraktika. Aus-

serdem wird ein Kurs in Terminologie unterrichtet. Weiterhin können die Studenten einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.

## Ausgewählte Publikationen

Heindl-Erdmann C, Axmann R, Kreitz S, Zwerina J, Penninger J, Schett G, Brune K, Hess A (2010) Combining functional magnetic resonance imaging with mouse genomics: new options in pain research. *Neuroreport*, 21: 29-33

Hofmann F, Ludwig A, Herrmann S (2010) The proarrhythmogenic role of I-f in cardiac hypertrophy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 381: 49-49

Neely GG, Hess A, Costigan M, Keene AC, Goulas S, Langeslag M, Griffin RS, Belfer I, Dai F, Smith SB, Diatchenko L, Gupta V, Xia CP, Amann S, Kreitz S, Heindl-Erdmann C, Wolz S, Ly CV, Arora S, Sarangi R, Dan D, Novatchkova M, Rosenzweig M, Gibson DG, Truong D, Schramek D, Zoranic T, Cronin SJ, Angjeli B, Brune K, Dietzl G, Maixner W, Meixner A, Thomas W, Pospisilik JA, Alenius M, Kress M, Subramaniam S, Garrity PA, Bellen HJ, Woolf CJ, Penninger JM (2010) A genome-wide Drosophila screen for heat nociception identifies  $\alpha 2\delta 3$  as an evolutionarily conserved pain gene. *Cell*, 143: 628-38

Stieber J, Ludwig A (2010) Complete deletion of I-f in the sinoatrial/AV-node results in lethal bradyarrhythmia in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 381: 51-51

Herrmann S, Fabritz L, Layh B, Kirchhof P, Ludwig A (2011) Insights into sick sinus syndrome from an inducible mouse model. *Cardiovasc Res*, 90: 38-48

Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G (2011) Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 3731-6

## Internationale Zusammenarbeit

Dr. H. Wakimoto, Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Prof. X. Wehrens, Molecular Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Prof. C. Zuker, Columbia University, New York, NY, USA

Prof. H. Sakano, Department of Biophysics and Biochemistry, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Prof. R. Shigemoto, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan

Prof. L. Cervetto, Dipartimento di Scienze Fisiologiche, University of Pisa, Pisa, Italy

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

Dr. M. Lei, School of Medicine, University of Manchester, Manchester, UK

Dr. M. Mangoni, Institut de Genomique Fonctionnelle, Université de Montpellier I et II, Montpellier, France

## Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker 4,7 Tesla Kleintier-MRT

Zeiss Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5