

## Neuronale Atmungsregulation

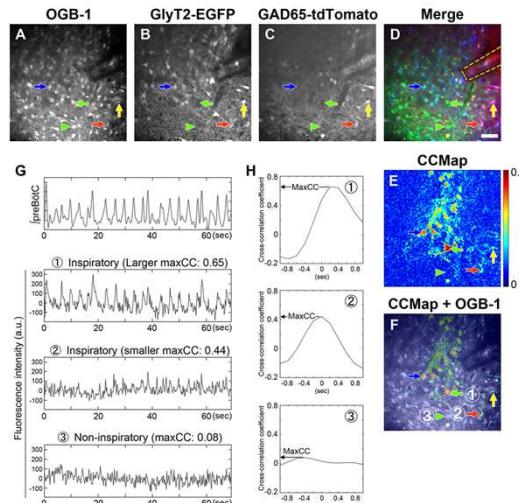
Arbeitsgruppe Zentrale Kontrolle der Atmung  
Klinik für Anästhesiologie  
Prof. Dr. med. Sven Hülsmann



### Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe Zentrale Kontrolle der Atmung untersucht die Physiologie und Pathophysiologie des respiratorischen Netzwerkes, mit experimentellen Schwerpunkten in den Bereichen synaptische Inhibition und Neuron-Glia Interaktion. Dabei werden zum einen Fragen zur Rolle von Astrozyten für die synaptische Übertragung und Netzwerkplastizität untersucht. Ein zweiter Forschungsbereich umfasst die Funktion von hemmenden Neuronen in respiratorischen Netzwerk und im Besonderen die Entwicklung GABA/Glyzin co-transmittierender Neurone in Hirnstamm und Rückenmark. Modernste elektrophysiologische und optische Techniken (inklusive 2-Photonen-Mikroskopie) und neuartige, transgene Mausmodelle finden breite Anwendung. Das Methodenspektrum der Arbeitsgruppe wird durch Immunhistochemie, Molekularbiologie sowie optogenetische Verfahren ergänzt.

### Ergebnisse



Oke, Y., Miwakeichi, F., Oku, Y., Hirrlinger, J., Hülsmann, S., Cell types and synchronous-activity patterns of respiratory neurons in the preBötzing complex of mouse medullary slices during early postnatal development. *Sci Rep* 2023, 13, 586.

### Fragestellungen und Ziele

Zu 1) Unser Ziel ist es, die inhibitorische synaptische Konnektivität zwischen den verschiedenen Teilen des respiratorischen Netzwerks zu verstehen und den Beitrag sowie die Funktion der unterschiedlichen Cotransmitter an der synaptischen Interaktion zu identifizieren. Daher wollen wir mittels Elektrophysiologie folgende drei Hypothesen überprüfen:  
(i) Inhibitorische Neurone des Bötzing-Komplexes (BoTC), die zum prä-BoTC projizieren, nutzen ein anderes Set an Neurotransmittern als inhibitorische Neurone, die innerhalb des BoTC verschaltet sind,  
(ii) die Feedback-Inhibition vom präBoTC zur pFRG wird durch Glycin/GABA-cotransmitternde Neurone vermittelt, und  
(iii) für diese Verbindungen lassen sich unterschiedliche funktionelle Rollen der Cotransmitter identifizieren.

Zusätzlich wollen wir mittels Calcium-Imaging die funktionelle Integration von GGCN (Glycin/GABA-cotransmitternden Neuronen) in das respiratorische Netzwerk aufklären.

Zu 2) Die Applikation von Opioiden, wie z. B. Fentanyl, birgt das Risiko einer opioid-induzierten Atemdepression (OIRD), kann die Atmung jedoch auch durch eine Steigerung des Muskeltonus und die Auslösung eines Laryngospasmus beeinträchtigen. Es ist jedoch unklar, welcher neuronale Mechanismus dafür ausschlaggebend ist, welches der beiden Symptome dominiert. [In diesem Projekt wollen wir klären, warum in manchen Situationen die OIRD das führende Symptom ist, während in anderen die opioid-induzierte Thoraxrigidität relevant wird. Wir stellen die Hypothese auf, dass die Reaktion nicht nur von der Rezeptor-Subtyp-Spezifität des verwendeten Opioids abhängt, sondern auch vom Antriebszustand (Drive) des respiratorischen Netzwerks.]

Konkret adressieren wir folgende Fragen:

- Wie beeinflussen Opioide mit unterschiedlicher Spezifität für  $\mu$ ,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren das EMG und die Vagusnervaktivität?
- Wie verändert Hyperkapnie die motorische Antwort auf Opioide?
- Wie modulieren Agonisten von  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren die Aktivität im Locus coeruleus (LC)?

• Ist die Disinhibition (Enthemmung) der noradrenergen LC-Neuronen sowohl notwendig als auch hinreichend, um die tonische somatische EMG- und Vagusnervaktivität zu erklären?

Zur Beantwortung dieser Fragen werden wir die Working-Heart-Brainstem-Preparation (WHBP) nutzen, die eine simultane Analyse der Aktivität des respiratorischen Netzwerks zusammen mit der Vagusnervaktivität sowie dem thorakalen und skelettalen EMG ermöglicht. Darüber hinaus werden Experimente an Schnitten des Locus coeruleus die Analyse ergänzen.

### Kontakt

Prof. Dr. med. Sven Hülsmann  
Arbeitsgruppe Zentrale Kontrolle der Atmung  
Klinik für Anästhesiologie  
Labor: Humboldtallee 23

Lab Website: <https://www.astrocytes.eu>  
oder: <https://ains.umg.eu/forschung/schwerpunkte/ag-zentrale-kontrolle-atmung/>

Phone: 0551 3967415  
E-Mail: sven.huelsmann@med.uni-goettingen.de



### Thema für Doktorarbeiten

- 1) Integration of GABA/Glycine co-transmitting neurons in the respiratory network
- 2) Opioid-induced impairment of breathing: discrimination of the pathophysiology of muscle rigidity and respiratory depression

### Methoden

#### Akute Hirnschnitte

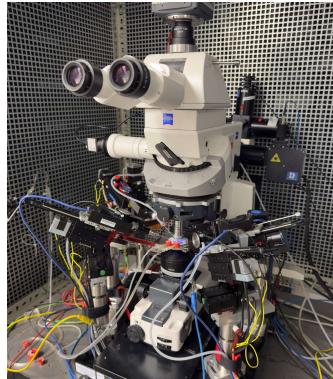
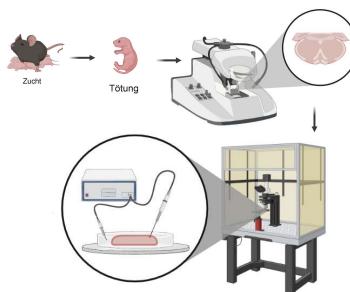


Abbildung 3:  
Die gezüchteten Tiere werden zur Organentnahme schmerzfrei euthanasiert, danach werden aus dem Hirngewebe akute Schnitte der Medulla oblongata hergestellt. Diese Schnitte werden schließlich elektrophysiologisch untersucht.

#### Working heart-brainstem Preparation

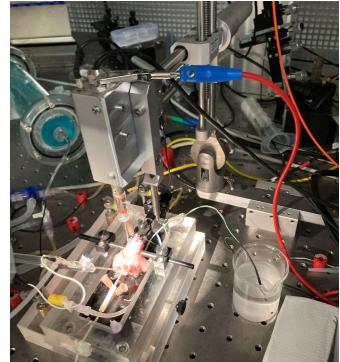
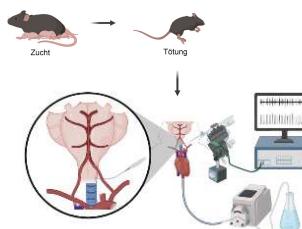


Abbildung 2:  
Die gezüchteten Tiere werden zur Organentnahmen schmerzfrei euthanasiert. Im Anschluss wird eine Working-Heart-Brainstem-Preparation (WHBP) hergestellt um die Netzwerkaktivität elektrophysiologisch zu untersuchen.

### Eigene Publikationen

- Tacke C, Bischoff AM, Harb A, Vafadari B, Hülsmann S (2023) Fiber optical imaging of astroglial calcium signaling in the respiratory network in the working heart brainstem preparation. *Front Physiol* 14, 1237376. doi:10.3389/phys.2023.1237376.
- Oke Y, Miwakeichi F, Oku Y, Hirrlinger J, Hülsmann S (2023) Cell types and synchronous-activity patterns of respiratory neurons in the preBötzing complex of mouse medullary slices during early postnatal development. *Sci Rep* 13, 586. doi:10.1038/s41598-023-27893-w.
- Hülsmann S, Oke Y, Mesurel G, Latal AT, Fortuna MG, Niebert M, Hirrlinger J, Hammerschmidt K. (2019) The postnatal development of ultrasonic vocalization-associated breathing is altered in glycine transporter 2-deficient mice. *J Physiol.* 597:173-191. doi:10.1111/j.1469-7793.2018.13668.x.
- Mesurel G, Khabbazzadeh S, Bischoff AM, Safory H, Wolosker H, Hülsmann S (2018) A neuronal role of the Alanine-Cysteine-1 transporter (SLC7A10, Asc-1) for glycine inhibitory transmission and respiratory pattern. *Sci Rep.* 8(1):8536. doi:10.1038/s41598-018-26688-6.
- Rahman J, Besser S, Schnell C, Eulenborg V, Hirrlinger J, Wojcik SM, Hülsmann S (2015) Geneticablation of VIAAT in glycinergic neurons causes a severe respiratory phenotype and perinatal death. *Brain Struct. Funct.* 220, 2835-2849. doi:10.1007/s00429-014-0829-2
- Schnell C, Shahmoradi A, Wichert SP, Mayerl S, Hagos Y, Heuer H, Rosner MM, Hülsmann S (2015) Thyroid hormone transporter OATP1C1 mediates cell-specific Sulforhadromipril 101-labeling of hippocampal astrocytes. *Brain Struct. Funct.* 220, 193-203. doi:10.1007/s00429-013-0645-0
- Schnell C, Fresemann J, Hülsmann S (2011) Determinants of functional coupling between astrocytes and respiratory neurons in the pre-Bötzing complex. *PLoS One* 6:e26309. doi:10.1371/journal.pone.0026309
- Neusch C, Papadopoulos N\*, Müller M, Malecki I, Winter SM, Hirrlinger J, Handschuh M, Bähr M, Richter DW, Kirchhoff F, Hülsmann S (2006) Lack of the Kir4.1 channel subunit abolishes K<sup>+</sup>-buffering properties of astrocytes in the ventral respiratory group: Impact on extracellular K<sup>+</sup> regulation. *J. Neurophysiol.* 95, 1843-1852. doi:10.1152/jn.00996.2005
- Gräßl D, Pawłowski PG, Hirrlinger J, Papadopoulos N, Richter DW, Kirchhoff F, Hülsmann S (2004) Diversity of functional astroglial properties in the respiratory network. *J. Neurosci.* 24:1358-65. doi:10.1523/JNEUROSCI.4022-03.2004
- Gomeza J\*, Hülsmann S\*, Ohno K, Eulenborg V, Szöke K, Richter DW, Betz H (2003) Inactivation of the glycine transporter 1 gene discloses vital role of glial glycine uptake in glycinergic inhibition. *Neuron* 40, 785-796. doi:10.1016/s0896-6273(03)00672-x