

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
- Herzhypertrophie
- HCN-Kanäle und Schmerz
- 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. Dr. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. Dr. M. F. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 27 Beschäftigte. Die Forschungsarbeiten werden durch sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, fünf Promovierende und sechs technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle und Austauscher (HCN-Kanäle, Calciumkanäle, Na/Ca-Austauscher) im Herz. Untersucht wird dabei die Entstehung des Herzrhythmus sowie Mechanismen der Herzhypertrophie. Zudem wird die Rolle von Schrittmacherkanälen im zentralen und peripheren Nervensystem, insbesondere bei der Schmerzentscheidung, untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren. Zur Bearbeitung dieser Themen werden molekularbiologische, mausgenetische, elektrophysiologische und Ganztier-Untersuchungsmethoden sowie funktionelle Kernspintomographie eingesetzt. Forschungsförderung besteht u. a. durch die DFG und das BMBF. Zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Kli-

nische Toxikologie wird ein Arzneimittelinformationservice für ärztliche Beschäftigte des UK Erlangen und niedergelassene Ärzte betrieben.

Forschung

Kardiale Schrittmacher-Mechanismen

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

Mit Hilfe verschiedener knock-in und knock-out Mausmodelle wird der komplexe Mechanismus der Rhythmogenese im Sinusknoten untersucht. Zur Zeit werden hierbei sowohl Ionenkanal-abhängige Mechanismen als auch cytoplasmatische, Ca-abhängige Prozesse diskutiert. Beide Hypothesen werden mit Hilfe von konditionellen Mausmutanten untersucht. Zum einen wurde eine Deletion des Na/Ca-Austauschers im Sinusknoten hergestellt. Die resultierenden Tiere weisen einen stark verlangsamten Herzschlag sowie eine Herzinsuffizienz auf. Zur Zeit werden Ca-Transienten und andere Parameter in sinoatrialen Zellen dieser Mutanten charakterisiert. Zudem wurde die Rolle von I_f bei der Rhythmogenese weiter analysiert. Wir konnten jetzt eindeutig nachweisen, dass neben HCN4 auch HCN1 Protein im Sinusknoten der Maus vorhanden ist (sowie wenig HCN2). Daraufhin wurde eine induzierbare Triple-HCN Deletionsmutante (HCN1/2/4-KO) generiert. Diese Mutanten besitzen keinen I_f in Sinusknoten-zellen mehr. Überraschenderweise ist das völlige Fehlen von sinoatrialem I_f nicht mit dem Leben vereinbar: die Tiere sterben wenige Wochen nach Induktion der Deletion und entwickeln eine schwere Bradykardie. Zudem tritt eine starke chronotrope Inkompetenz auf. Aktionspotentiale isolierter Sinusknoten-zellen zeigen analoge Veränderungen. Diese Ergebnisse demonstrieren die herausragende Bedeutung von I_f beim kardialen Schrittmacherprozess.

Herzhypertrophie

Projektleiter: Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig
Bei Herzhypertrophie kommt es zu einer Reprogrammierung der Genexpression, wobei die veränderte Expression von Ionenkanälen das Risiko für gefährliche Arrhythmien erhöht. In diesem Zusammenhang wurde die Rolle von I_f untersucht, für den kürzlich eine Arrhythmie-fördernde Rolle postuliert wurde. Mäuse mit induzierter ventrikulärer Hypertrophie zeigten ein vermehrtes Auftreten von I_f in ventrikulären Myozyten sowie eine vermehrte Stromdichte. HCN2 und HCN4 waren die prädominanten HCN Isoformen sowohl im gesunden als auch hypertrophen Herz, überraschenderweise war aber nur HCN1 im hypertrophen Herz hochreguliert. Dennoch führte die kombinierte herzspezifische Deletion von HCN2

und HCN4 zum kompletten Verlust von I_f im Ventrikel. Das Fehlen von I_f in diesen hypertrophen Doppelknockout-Tieren führte zu einer Reduktion proarrhythmischer, elektrophysiologischer Parameter, da das QT-Intervall und das ventrikuläre Aktionspotential weniger stark verlängert waren. Somit konnten wir nachweisen, dass verstärkte HCN Kanalaktivität in hypertrophen Kardiomyozyten die Repolarisation des Aktionspotentials verlängert und damit das arrhythmogene Potential unter diesen Bedingungen erhöht.

HCN-Kanäle und Schmerz

Projektleiter: Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig
Bei der Generierung von Schmerzreizen im Spinalganglion sind neben anderen Ionenkanälen möglicherweise auch HCN-Kanäle beteiligt. Wir konnten zeigen, dass HCN2 die prädominante Isoform in nozizeptiven Neuronen darstellt und haben deshalb nozizeptor-selektive HCN2 Knockout-Mäuse hergestellt (Abbildung 1). Die basale Schmerzreaktion der Mutanten war unverändert, hingegen war die in Neuropathie- sowie Entzündungsmodellen auftretende Hypersensitivität deutlich vermindert. Bei Wildtypen war dieser Effekt durch einen unselektiven HCN-Blocker auslösbar, während bei Mutanten keine Wirkung der Substanz mehr festzustellen war. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. P.W. Reeh, Institut für Physiologie und Pathophysiologie der FAU, wurden Einzelfaser-Ableitungen von isolierten entzündeten Haut-Nerven-Präparaten durchgeführt. Diese ergaben eine signifikant verminderte Entladungsaktivität bei Mutanten. Wir konnten zeigen, dass die HCN-vermittelte mechanische Sensibilisierung sich nicht nur in peripheren, sondern auch spinalen Terminalen des DRG-Neurons abspielt. Durch funktionelle, kernspintomographische Untersuchungen (AG Hess) konnte demonstriert werden, dass die Mutanten tatsächlich weniger nozizeptiven Input zu diversen supraspinalen schmerzverarbeitenden Strukturen generieren. Insgesamt spielt HCN2 also eine wichtige Rolle bei der peripheren und zentralen Schmerz-sensibilisierung. Damit stellt dieser Ionenkanal ein neues Target in der Therapie neuropathisch und entzündlich bedingter Schmerzen dar.

Pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse

Projektleiter: PD Dr. A. Hess

In den letzten zwei Jahren hat sich die Arbeitsgruppe auf die Überlegenheit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) im Bereich der translationalen Forschung von der Maus auf den Patienten fokussiert. Unter Verwendung verschiedener transgener Mausmodelle konnten wir in Kooperation mit Prof. Dr. P.W. Reeh (Institut für Physiologie und Pathophysiologie) zeigen,

dass Ciguatoxin in Wildtyp-Mäusen Kälteallo-dynie induziert, die in TRPA-1-defizienten Mäusen nicht nachweisbar ist. Ciguatoxine sind aktivierende Toxine am Natriumkanal und verursachen die häufigste Form von Fischvergiftungen beim Menschen. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Ludwig konnten wir mittels fMRI in einem neuropathischen Schmerzmodell zeigen, dass HCN2-defiziente Mäuse signifikant reduzierte mechanische Hyperalgesie zeigten. Der translationale Aspekt der fMRI Technik konnte insbesondere in Kooperation mit Prof. Dr. G. Schett (Medizinische Klinik 3) aufgezeigt werden. Hier konnten wir bei der Untersuchung von hTNF überexprimierenden Mäusen als Modell für die rheumatoide Arthritis zeigen, dass der TNF Antikörper Infliximab eine sehr rasche Schmerzminderung innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Applikation hervorruft. Dieser schnelle und unerwartete Effekt konnte in fMRI Untersuchungen an RA-Patienten nach Infliximabtherapie ebenfalls bestätigt werden. Hier konnte einzig die fMRI Technik und keine andere etablierte klinische Messtechnik die schnelle und signifikante Reduktion bei der Schmerzeinschätzung von Patienten objektiv erfassen. Kürzlich konnten wir unter Anwendung der modernsten Graph-Theorie Analyse zeigen, dass Certolizumab, ein anderer TNF Antikörper, ebenso signifikant die Aktivität innerhalb der Schmerzmatrix von Patienten reduziert. In dieser Studie konnten wir auch Anti-TNF Responder (Therapieansprecher) und Non-Responder (Therapieversager) differenzieren. Diese Differenzierung könnte den Weg öffnen für eine auf spezielle Bedürfnisse zugeschnittene pharmakologische Behandlung von Patienten in Richtung einer individualisierten therapeutischen Applikation von Wirkstoffen. In unserem Projekt im Rahmen der Emerging Field Initiative der FAU „Neurotrition“ (Kooperation mit Prof. Dr. M. Pischetsrieder, Lehrstuhl für Lebensmittelchemie) untersuchten wir das „Sucht“ Potential von Kartoffelchips für Ratten. MEMRI MRI Untersuchungen an Ratten, die mit Kartoffelchips gefüttert wurden, zeigten eine signifikant erhöhte Aktivität in Hirnarealen, die mit Abhängigkeit, jedoch auch mit lokomotorischer Aktivität und einer Deaktivierung von schlafrelevanten Arealen im Hirnstamm in Verbindung gebracht werden. Schließlich unterstützten wir mit Hilfe der Kleintierbildung eine große Zahl verschiedenster Projekte innerhalb der Medizinischen Fakultät.

Lehre

Pharmakologie und Toxikologie wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie unterrichtet. Die Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin

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 verschiedene F-Praktika durchgeführt. Zudem leistet der Lehrstuhl die komplette 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. Außerdem wird Terminologie unterrichtet. Zudem können die Studierenden einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Herrmann S, Layh B, Ludwig A (2011) Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*, 51: 997-1006

Christel CJ, Cardona N, Mesirca P, Herrmann S, Hofmann F, Striessnig J, Ludwig A, Mangoni ME, Lee A (2012) Distinct localization and modulation of Cav1.2 and Cav1.3 L-type Ca²⁺ channels in mouse sinoatrial node. *J Physiol*, 590: 6327-42

Froese A, Breher SS, Waldeyer C, Schindler RF, Nikolaev VO, Rinné S, Wischmeyer E, Schlueter J, Becher J, Simrick S, Vauti F, Kuhlitz J, Meister P, Kreissl S, Torlopp A, Liebig SK, Laakmann S, Müller TD, Neumann J, Stieber J, Ludwig A, Maier SK, Decher N, Arnold HH, Kirchhof P, Fabritz L, Brand T (2012) Popeye domain containing proteins are essential for stress-mediated modulation of cardiac pacemaking in mice. *J Clin Invest*, 122: 1119-30

Hofmann F, Fabritz L, Stieber J, Schmitt J, Kirchhof P, Ludwig A, Herrmann S (2012) Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart. *Cardiovasc Res*, 95: 317-26

Vetter I, Touska F, Hess A, Hinsbey R, Sattler S, Lampert A, Sergejeva M, Sharov A, Collins LS, Eberhardt M, Engel M, Cabot PJ, Wood JN, Vlachová V, Reeh PW, Lewis RJ, Zimmermann K (2012) Ciguatoxins activate specific cold pain pathways to elicit burning pain from cooling. *EMBO J*, 31: 3795-808

Internationale Zusammenarbeit

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

Prof. A. Tinker, The London School of Medicine & Dentistry, London: UK

Prof. M. Boyett, PhD, School of Medicine, University of Manchester, Manchester: UK

Prof. Dr. T. Brand, Faculty of Medicine - Cardiovascular Sciences, Imperial College London, London: UK

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

Prof. C.T. Kuo, M.D., Department of Cell Biology, Pediatrics and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham: USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker, 4,7 Tesla Kleintier-MRT

Zeiss, Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5

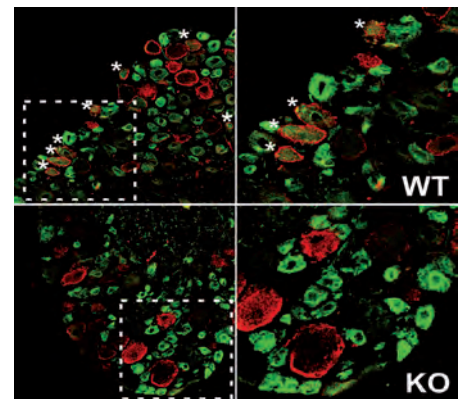


Abbildung 1: Im Spinalganglion von nospHCN2-Knockout Mäusen (unten) fehlt HCN2 selektiv in nozizeptiven Neuronen. Sterne markieren HCN2-positive nozizeptive Neurone im Wildtyp (oben). Der gestrichelte Bereich ist rechts vergrößert dargestellt.

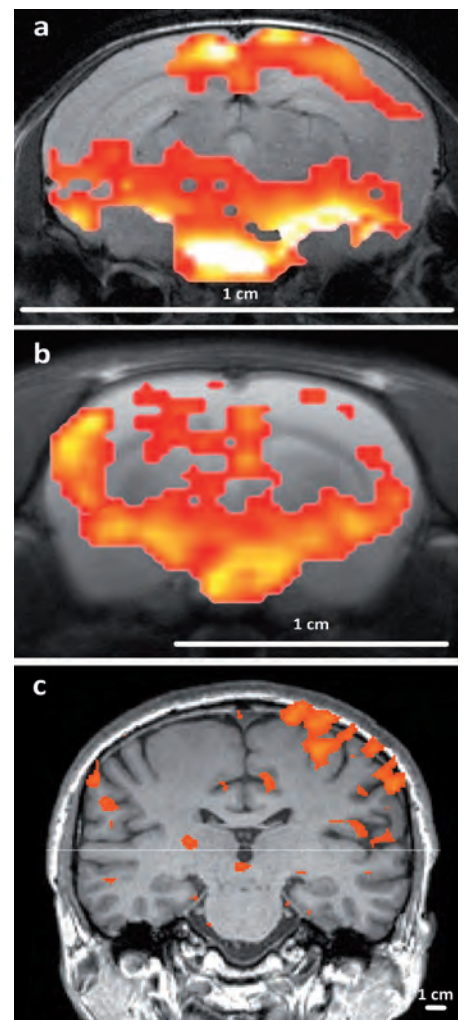


Abbildung 2: Zerebrale Aktivierungsmuster nach leicht schmerzhafter thermischer Stimulation bei Maus (a), Ratte (b) sowie leichter Kompression der Hand beim Mensch (c). Von Interesse ist die dramatische Veränderung der Größenverhältnisse, angezeigt jeweils durch eine Linie von 1 cm.

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology

Chair of Pharmacology and Toxicology

Address

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8522771
Fax: +49 9131 8522774
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Head of Department

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

Contact

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

Research Focus

- Mechanisms of cardiac pacemaking
- Ventricular hypertrophy
- HCN channels and pain
- Pharmacological imaging and image analysis

Structure of the Department

The Chair of Pharmacology and Toxicology, the Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology, and the Doerenkamp-Chair for Innovations in Animal and Consumer Protection together form the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology.

The position of executive director of the Institute rotates between the Chair of Pharmacology and Toxicology (Prof. Dr. A. Ludwig) and the Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology (Prof. Dr. M.F. Fromm) on a two-year basis.

The Chair has a staff of 27 employees. Research work is carried out by six PhD graduates, five postgraduate students, and five research technicians.

Main research areas are the function of various ion channels and exchangers (HCN channels, calcium channels, Na/Ca-exchanger) in the heart focusing on the generation of the cardiac rhythm and mechanisms of hypertrophy and failure. In addition, the role of HCN channels in the nervous system, in particular for the generation of pain, is studied. Another research field is small animal imaging, focusing mainly, but not exclusively, on pain processing mechanisms.

These areas are explored by combining methods from molecular biology, mouse genetics, whole-animal studies, electrophysiology, and functional MRI. Research is supported by the DFG and BMBF. Together with the Chair of

Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology, a drug information service is provided for clinicians of the UK Erlangen as well as for physicians in private practice.

Research

Mechanisms of cardiac pacemaking

Project managers: PD Dr. J. Stieber, Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

The complex mechanisms of rhythmogenesis in the sinoatrial node are examined by using various knock-in and knock-out mouse models. Principally two different mechanisms of cardiac pacemaking are currently discussed including ion channel-dependent processes as well as cytoplasmic Ca-dependent mechanisms. Both hypotheses are studied by using conditional mouse mutants. A sinoatrial deletion of the cardiac sodium-calcium exchanger NCX1 was generated. Resulting animals display a significantly reduced heart rate and cardiac failure. Ca transients and other parameters are currently analyzed in sinoatrial cells of these mutants. In addition the role of I_f for generation of the spontaneous cardiac rhythm was analyzed further. We could show that beneath HCN4, HCN1 is strongly expressed in the sinoatrial node (low levels of HCN2 were also found). Therefore an inducible HCN triple-mutant (HCN1/2/4-KO) was generated. These mutants display a complete lack of I_f in sinoatrial node cells. Remarkably, the lack of I_f is incompatible with life since animals die several weeks after induction and develop a deep bradycardia. In addition, a strong chronotropic incompetence is observed. Action potentials recorded from isolated sinoatrial node cells display similar changes. These results demonstrate the pivotal role of I_f for cardiac pacemaking.

Ventricular hypertrophy

Project managers: Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

Cardiac hypertrophy is accompanied by reprogramming of gene expression where the altered expression of ion channels increases the risk of life-threatening arrhythmias. The role of the depolarizing current I_f was analyzed which has been recently suggested to contribute to arrhythmogenesis in the hypertrophied ventricle. Mice with induced ventricular hypertrophy showed an increased number of I_f positive ventricular myocytes

and a strongly enhanced I_f . HCN2 and HCN4 were the predominantly expressed subunits in healthy and hypertrophied hearts. Unexpectedly, only HCN1 was significantly upregulated in response to hypertrophy. Nevertheless, the combined deletion of HCN2 and HCN4 disrupted ventricular I_f completely. The lack of I_f in hypertrophic double-knockouts resulted in a strong attenuation of pro-arrhythmogenic parameters since action potential prolongation was significantly decreased and lengthening of the QT interval was reduced. We suggest that the strongly increased HCN channel activity in hypertrophied myocytes prolongs the repolarization of the ventricular action potential and thereby increases the arrhythmogenic potential.

HCN channels and pain

Project managers: Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

The processing of painful stimuli in the dorsal root ganglion involves among several ion channels probably also HCN channels. We found that HCN2 constitutes the predominant HCN isoform in nociceptive neurons and characterized nociceptive-selective HCN2-knock-out animals. Conditional deletion of HCN2 was accomplished by using the Cre/loxP-system (figure 1). Basal pain responsiveness of the mutants was normal, whereas hypersensitivity in inflammatory and neuropathic pain models was severely reduced. This finding could be reproduced in wildtype animals by application of an unspecific HCN blocker, however, the substance had no effect in mutants. Single-fiber recordings from isolated inflamed skin-nerve preparations were performed in collaboration with Prof. Dr. P.W. Reeh, Institute of Physiology and Pathophysiology of the FAU. These experiments demonstrated a significantly reduced discharge activity in mutants as compared to wildtype. In addition, the HCN-mediated mechanical sensibilization involves not only peripheral, but also spinal terminals of DRG neurons. Functional MRI analyses (work group PD Dr. A. Hess) showed that mutant animals indeed generated less nociceptive input to various supraspinal pain processing areas. Our results demonstrated that HCN2 channels are critically involved in peripheral as well as central pain sensitization. Hence, this ion channel constitutes a novel target in the therapy of neuropathic and inflammatory pain conditions.

Pharmacological imaging and image analysis

Project manager: PD Dr. A. Hess

In the last two years the group focused its research on the unique superiority of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) for translational research from mice to patients. Utilizing different transgenic mice models, we were able to reveal in cooperation with Prof. Dr. P.W. Reeh (Institute of Physiology and Pathophysiology) that ciguatoxin induces cold allodynia in wild-type mice which is absent in TRPA-1 deficient mice. Ciguatoxins are activator toxins of sodium channels and cause the most common form of ichthyosarcotism in man. In cooperation with the group of Prof. Dr. A. Ludwig, we could demonstrate by fMRI in a neuropathic pain model that HCN2 deficient mice show significantly reduced mechanical hyperalgesia. The translational aspect of fMRI was strongly demonstrated in cooperation with Prof. Dr. G. Schett (Department of Medicine 3). Investigating the hTNF overexpressing mice as a model of rheumatoid arthritis, we could show that infliximab, an TNF antibody, provokes a very rapid pain relieve within 24h after the first application. This fast and unexpected effect could be repeated in fMRI investigations of RA-patients after infliximab treatment. Solely fMRI, but no established clinical measure was able to objectify the fast and significant reduction of pain rating in patients. Recently, applying advanced graph-theoretical analyses, we were able to show that certolizumab, another TNF antibody, also was able to significantly reduce activity within the pain-matrix of patients. In this study, we were also able to differentiate anti-TNF responders and non-responders. This differentiation might open new ways to tailor pharmacological treatments to individualized therapeutic applications. In our project within the Emerging Field Initiative of the FAU Neurotrition (cooperation with Prof. Dr. M. Pischetsrieder), we discovered the "craving" potential of potato-chips for rats. MEMRI MRI in rats fed with potato chips revealed significant enhanced activity in brain areas devoted to addiction, but also locomotor activity and a deactivation of sleep relevant areas in the brain stem. Finally, we supported small animal imaging for a large variety of projects within the Faculty of Medicine.

Teaching

Pharmacology and toxicology is taught to medical students, students of molecular medicine,

and pharmacy students. The pharmacology course for medical students consists of lectures and a problem-based small group tutorials. Students of molecular medicine are trained by lectures, a seminar focusing on the molecular mechanisms of drug actions, and various laboratory internships.

In addition, the Chair provides the complete training in pharmacology for pharmacy students (as required to acquire the license to practice pharmacy). This includes lectures covering pharmacology and pathophysiology, terminology as well as seminars and laboratory internships.

Selected Publications

Herrmann S, Layh B, Ludwig A (2011) Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*, 51: 997-1006

Christel CJ, Cardona N, Mesirca P, Herrmann S, Hofmann F, Striessnig J, Ludwig A, Mangoni ME, Lee A (2012) Distinct localization and modulation of Cav1.2 and Cav1.3 L-type Ca²⁺ channels in mouse sinoatrial node. *J Physiol*, 590: 6327-42

Froese A, Breher SS, Waldeyer C, Schindler RF, Nikolaev VO, Rinné S, Wischmeyer E, Schlueter J, Becher J, Simrick S, Vauti F, Kuhn J, Meister P, Kreissl S, Torlopp A, Liebig SK, Laakmann S, Müller TD, Neumann J, Stieber J, Ludwig A, Maier SK, Decher N, Arnold HH, Kirchhof P, Fabritz L, Brand T (2012) Popeye domain containing proteins are essential for stress-mediated modulation of cardiac pacemaking in mice. *J Clin Invest*, 122: 1119-30

Hofmann F, Fabritz L, Stieber J, Schmitt J, Kirchhof P, Ludwig A, Herrmann S (2012) Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart. *Cardiovasc Res*, 95: 317-26

Vetter I, Touska F, Hess A, Hinsbey R, Sattler S, Lampert A, Sergejeva M, Sharov A, Collins LS, Eberhardt M, Engel M, Cabot PJ, Wood JN, Vlachová V, Reeh PW, Lewis RJ, Zimmermann K (2012) Ciguatoxins activate specific cold pain pathways to elicit burning pain from cooling. *EMBO J*, 31: 3795-808

International Cooperations

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

Prof. A. Tinker, The London School of Medicine & Dentistry, London: UK

Prof. M. Boyett, PhD, School of Medicine, University of Manchester, Manchester: UK

Prof. Dr. T. Brand, Faculty of Medicine - Cardiovascular Sciences, Imperial College London, London: UK

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

Prof. C.T. Kuo, MD, Department of Cell Biology, Pediatrics and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham: USA

Research Equipment

Bruker, 4,7 Tesla small animal-MRT

Zeiss, confocal Laserscanning-Microscop LSM 5

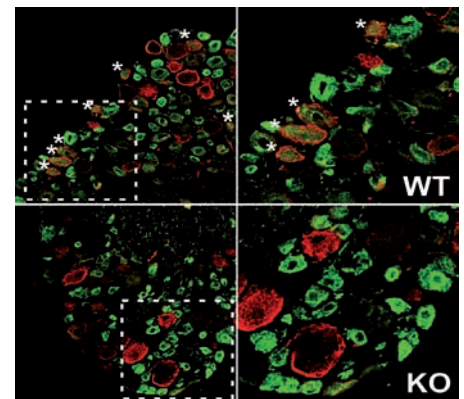


Figure 1: *NospHCN2*-knockout mice lack HCN2 selectively in nociceptive DRG neurons (upper panels). Asterisks mark HCN2-positive nociceptive neurons in the wildtype (lower panels). Boxed areas are enlarged to the right.

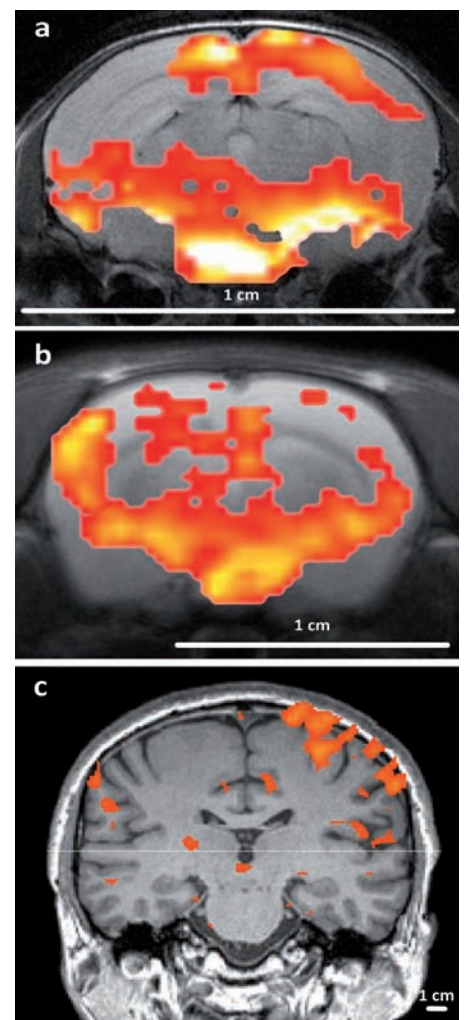


Figure 2: Depicted are cerebral activation patterns after mild painful thermal stimulation for mouse (a), rat (b), and after a slight mechanical compression of the hand for human (c). Please note the dramatic change in proportions. The white bars in all three images indicate 1 cm.