

Forschungsbericht 2005

Institut für Pharmakologie und Toxikologie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15875
volker.hoellt@medizin.uni-magdeburg.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. habil. Volker Höllt (Direktor)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. habil. Volker Höllt
Prof. Dr. med. habil. Gisela Grecksch
PD Dr. rer. nat. habil. Axel Becker
PD Dr. rer. nat. habil. Jürgen Kraus
PD Dr. med. habil. Stefan Schulz

3. Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte:

- Untersuchung der Regulation von Opioid- und Somatostatin-Rezeptoren
- Charakterisierung von adaptiven Prozessen im Zentralnervensystem (Toleranz- und Abhängigkeit von Opiaten; Langzeitpotenzierung (LTP) und Kindling; Hypoxie und Ischämie)
- Analyse von neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie und Depression an Tiermodellen

Spezifische Forschungsthemen:

- Molekulare Analyse der Desensibilisierung, Phosphorylierung und Internalisierung von μ -Opioid- und Somatostatinrezeptoren
- Charakterisierung der Interaktion von M6a, PLD2, Synaptophysin mit dem μ -Opioidrezeptor
- Identifizierung weiterer Proteine, die mit dem μ -Opioidrezeptor interagieren
- Charakterisierung der Transkriptionsregulation der μ - und δ -Opioidrezeptors durch Zytokine und Cannabinoide
- Analyse des *trafficking* der Somatostatinrezeptoren
- Einfluß von Opioiden auf die Expression von Hitzeschockprotein im Gehirn von Ratten
- Modulation des Genexpressionsprofils im Gehirn von Ratten nach chronischer Morphinbehandlung
- Analyse von Opioiden bei Induktion und Aufrechterhaltung von Langzeitpotenzierung an freibeweglichen Ratten in vivo
- Einfluß einer fokalen cerebralen Ischämie auf die Expression des Opioid- und des Somatostatinsystems im Gehirn von Ratten und Mäusen
- Charakterisierung der Rolle von Opioidrezeptoren auf die zelluläre Neogenese im Hirn von Ratten und Mäusen nach fokaler Ischämie
- Charakterisierung neurotoxischer Wirkung von Opiaten am Hippocampuschnitt und an Zellkulturen
- Verhaltenspharmakologische Analyse der Toleranz und Sensitisierung des μ - Opioidrezeptors

- (Analgesie, Motilität, Emotionalität, konditionierte Platzpräferenz, Selbstinjektion)
- Untersuchung der Rhythmyzität der motorischen Aktivität nach Opiatbehandlung
 - Verhaltenspharmakologische Analyse von μ -opioidrezeptor-defizienten Mäusen (Lernen und Emotionalverhalten)
 - Analyse von metabotropen glutamatergen Mechanismen an Tiermodellen für Schizophrenie
 - Untersuchungen der Schmerzperzeption in Tiermodellen für Schizophrenie

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Gisela Grecksch

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Gisela Grecksch, PD Dr. Axel Becker

Kooperationen: PD Dr. G. Keilhoff, Institut f. Medizinische Neurobiologie, Prof. Dr. B. Bogerts, Klinik f. Psychiatrie, Prof. Dr. H.-G. Bernstein, Klinik f. Psychiatrie

Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.08.2007

Bedeutung metabotroper glutamaterger Mechanismen für schizophrenie-relevante Störungen kognitiver bzw. plastisch-adaptiver Leistungen

Es sollen in der Fortsetzung der bisherigen Arbeiten Mechanismen, die über metabotrope Glutamat-Rezeptoren realisiert werden, als potentielle neuartige Targets für verbesserte antipsychotische Therapie in einem multimethodischen Ansatz (Kombination von verhaltensphysiologischen, neurophysiologischen und neurochemischen Methoden) charakterisiert werden. Als Grundlage sollen die Veränderungen metabotroper Glutamatrezeptoren in relevanten Hirnregionen von Ratten in den unterschiedlichen Tiermodellen dargestellt werden, um anhand dieser Untersuchungen potentielle Substanzen für die Therapie auszuwählen. Die Untersuchungen der ausgewählten Substanzen erfolgen an den für das jeweilige Schizophreniemodell typischen Störungen (Latente Hemmung, Präpulsivhemmung, Soziale Interaktionen, Habituation auf der Lochplatte, Radial Maze, Hippocampale Langzeitpotenzierung in vitro und in vivo) und sollen akute und chronische Applikationen beinhalten.

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt

Projektbearbeiter: Sabrina Dähne, Dr. Thomas Koch

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 30.09.2008

Beeinflussung der Signaltransduktion und Endozytose des μ -Opioidrezeptors durch das neuronale Glykoprotein M6a

Im Zuge einer chronischen Opiatbehandlung kommt es auf zellulärer Ebene zu einer schnellen Abnahme der Opiatrezeptoraktivität (Desensibilisierung), sowie einer Verringerung der Zahl membranständiger Rezeptoren (Endozytose). Beide Prozesse sind maßgeblich an der Ausbildung einer zellulären, pharmakodynamischen Opiattoleranz beteiligt. Endozytierte μ -Opioidrezeptoren können nach Dephosphorylierung wieder in reaktiviertem Zustand in die Membran zurücktransportiert werden ("recycling"), was einer Toleranzentwicklung entgegenwirkt. Die Aufklärung der Regulation der Rezeptorendozytose und ihrer nachgeschalteten Prozesse kann somit einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Toleranzentwicklung gegenüber Opioiden leisten. Mit Hilfe der Yeast-Two Hybrid Technik konnten wir in Vorarbeiten eine Interaktion des μ -Opioidrezeptors mit dem neuronalen Glykoprotein M6a nachweisen. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Dr. Lars-Ove Brandenburg; Daifei Wu
Förderer: Haushalt; 01.06.2003 - 30.06.2005

Der Einfluss der PhospholipaseD2 auf die Desensitisierung und Resensitisierung des μ -Opioidrezeptors

Chronische Behandlung mit Opiaten führt zu einer schnellen Abnahme der μ -Opioidrezeptoraktivität. Die molekularen Ursachen dieser Opiattoleranz liegen in einer schnellen Phosphorylierung und Entkopplung des Rezeptors vom G-Protein (Rezeptordesensitisierung) sowie einer nachfolgenden Rezeptorinternalisierung. Die internalisierten Rezeptoren können in den endocytotischen Vesikeln entweder degradiert oder nach Dephosphorylierung wieder in reaktiviertem Zustand in die Membran zurück transportiert werden. Während die Degradation von Rezeptoren zu einer Verstärkung der Toleranzentwicklung führt, wirkt die Reaktivierung von desensitisierten Rezeptoren einer solchen entgegen. Die wichtige Frage, wie das Recycling des μ -Opioidrezeptors reguliert wird, ist noch nicht ausreichend aufgeklärt. Die Identifizierung neuer μ -opioidrezeptor-interagierender Proteine könnte entscheidend zum Verständnis der Endozytoseregulation des Rezeptors beitragen. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Dr. Ralf Stumm
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.10.2004 - 30.09.2006

Die Bedeutung des endogenen Opioidsystems für die Stammzellproliferation im Hippokampus

Das adulte Gehirn besitzt das Potential Neurone aus Stammzellen zu bilden. Im Projekt wird die Anzahl neugebildeter Neurone im Hippocampus von Wildtyp-Mäusen und in Mäusen mit deletierten Opioidrezeptoren bestimmt. Ebenso wird untersucht, ob nach fokaler zerebraler Ischämie die Neurogenese in den Knock-out-Mäusen und in Tieren nach Blockade der Opioidrezeptoren durch Naloxon verändert ist. Ebenso wird untersucht, ob die Blockade oder das Fehlen der Opioidrezeptoren die Größe des Hirninfarkts beeinflusst. Das Projekt soll Erkenntnisse über die Regulation der Neurogenes durch endogene Opioidpeptide und deren Rolle bei Reparaturmechanismen nach Hirnläsion liefern.

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Frau Stolze
Förderer: Bund; 01.09.2005 - 31.08.2007

Einfluss einer Vorbehandlung mit Opiaten ("Präkonditionieren") auf ischämie-induzierte neuronale Schädigungen

Wiederholte Episoden leichterer Ischämien führen zu einer neuroprotektiven Wirkung gegenüber einer starken Ischämie. Im Projekt soll die Hypothese getestet werden, ob und wie eine Induktion von Hitzeschockproteinen durch Opiate zu einer vermehrten Resistenz gegenüber ischämischen Schädigungen führt. Dazu wird die Infarktgröße nach fokaler Ischämie im Gehirn von Ratten mit und ohne Vorbehandlung mit Opiaten untersucht. Darüber hinaus soll die Resistenz gegenüber hypoxischen Schädigungen an Hippocampuschnitten von Ratten, die mit Opiaten vorbehandelt wurden, getestet werden. Der Mechanismus der protektiven Wirkung soll durch die Analyse biochemischer Parameter und durch den Einsatz von "Antisense"-

Oligonukleotiden gegen Hitzeschockproteinen und "Decoy"-Oligonukleotiden gegen Transkriptionsfaktoren (HIF-1, NF-kappaB) analysiert werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Dr. Thomas Koch
Förderer: Sonstige; 27.01.2005 - 31.12.2006

In vitro Untersuchungen zum Einfluss der endozytotischen Potenz von Opioiden auf die agonistvermittelte μ -Opioidrezeptordesensibilisierung und Opiattoleranz

Die Endozytose und das "recycling" des μ -Opioidrezeptors beeinflusst dessen Toleranzentwicklung. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass Opiode mit einer hohen endozytotischen Potenz (z.B. DAMGO und Methadon) zu einer verzögerten Toleranzentwicklung im Zellkulturexperiment führen. Im Projekt sollen die endozytotische Potenz weiterer klinisch relevanter bzw. in Entwicklung befindlicher Opiode charakterisiert und deren Toleranzbildung bestimmt werden. Eine Korrelation der endozytotischen Potenz mit der Stärke der ausgelösten Rezeptordesensibilisierung soll eine Aussage über die zu erwartende Opioidtoleranz ermöglichen.

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Dr. Susanne Ammon-Treiber und Dr. Thomas Koch
Förderer: DFG; 01.01.2003 - 31.12.2005

Toleranz und Abhängigkeit von Opiaten; Molekulare Mechanismen und adaptive Prozesse in limbischen Strukturen

Der Toleranz liegen vornehmlich zelluläre Vorgänge, wie die Desensibilisierung des Rezeptors durch Phosphorylierung und die Internalisierung zugrunde. Durch die Phosphorylierung kommt es zur Entkopplung der Rezeptoren von den G-Proteinen. Bei der Internalisierung werden die Rezeptoren ins Zellinnere eingeschleust. Bei dieser Endocytose von Rezeptoren spielt die Phospholipase D2 (PLD2) bei der Formation der Vesikel eine wichtige Rolle. Aufbauend auf dem eigenen Befund, dass Opiode die PLD2 aktivieren, soll im ersten Teil des beantragten Projekts die Rolle der PLD2 für die Internalisierung des μ -Opioidrezeptors analysiert werden. Im Laufe der Internalisierung werden die Rezeptoren dephosphoryliert und die Vesikel mit den reaktivierten Rezeptoren wieder in die Membran eingebaut (recycling). ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Frau Yingjian Liang
Förderer: DFG; 01.03.2002 - 31.03.2005

Untersuchungen zum Mechanismus der Opiattoleranz

Auf zellulärer Ebene spielen bei der Entstehung der Opiattoleranz die Phosphorylierung und Internalisierung des Opiatrezeptors eine entscheidende Rolle. Beide Prozesse werden durch die Interaktion des Rezeptors mit verschiedenen intrazellulären Proteinen beeinflusst. Im Projekt sollen neue Proteine, die mit dem μ -Opiatrezeptor interagieren durch das sog. "Yeast-two-Hybrid-System" identifiziert werden. Erste Befunde zeigten, dass sich Synaptophysin und die Phospholipase D2 an den μ -Rezeptor binden. Als erstes soll daher die Rolle von PLD2 und Synaptophysin bei der Opioidrezeptorinternalisierung untersucht werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt
Projektbearbeiter: Dr. Christine Börner, PD Dr. Jürgen Kraus
Kooperationen: Prof. Dr. Burkhardt Schraven
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

Untersuchungen zur Funktion des μ -Opiatrezeptors in immunkompetenten Zellen

Eine Therapie mit Opiaten führt zur Immunsuppression. Obwohl gezeigt wurde, dass T-Zellen an ihrer Oberfläche μ -Opioidrezeptoren exprimieren, ist über die Mechanismen, wie Opiate die Signaltransduktion der T-Zellen, insbesondere die T-Zellrezeptor (TCR)-vermittelten Signalkaskaden beeinflussen, wenig bekannt. Daher soll im vorgeschlagenen Projekt die Regulation der Expression des μ -Opioidrezeptors und dessen Signaltransduktionswege in T-Zellen charakterisiert werden. Ebenso sollen die intrazellulären Moleküle, die den Crosstalk zwischen dem G-Protein gekoppelten μ -Opioidrezeptors und dem ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) -gesteuerten TCR vermitteln, analysiert werden.

Projektleiter: Dr. Thomas Koch
Projektbearbeiter: Daifei Wu
Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.12.2005

Untersuchungen zur agonisten-induzierten Internalisierung und Desensibilisierung des Cannabinoidrezeptors 1

Die analgetische Wirkung von Opiaten und Cannabinoiden wird über die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren vermittelt. Eine chronische Behandlung mit Opiaten und Cannabinoiden führt jedoch zu einer schnellen Abnahme der Rezeptoraktivität. Die molekularen Ursachen dieser Toleranz liegen in einer schnellen Phosphorylierung und Entkopplung des Rezeptors vom G-Protein (Rezeptordesensibilisierung) sowie einer nachfolgenden Rezeptorinternalisierung. Die internalisierten Rezeptoren können in den endozytotischen Vesikeln entweder degradiert oder nach der Dephosphorylierung wieder im reaktivierten Zustand in die Membran zurück transportiert werden. Dabei wirkt die Degradation toleranzverstärkend und die Internalisierung und anschließende Reaktivierung der Rezeptortoleranz entgegen. Zwischen den Opioid- und Cannabinoidrezeptoren konnte eine gegenseitige Beeinflussung der Rezeptor-Internalisierung und Desensibilisierung nachgewiesen werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: PD Dr. Jürgen Kraus
Projektbearbeiter: Dr. Christine Börner
Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2004 - 31.03.2005

Regulation der Genexpression von μ - und delta-Opioid-Rezeptoren in neuronalen Zellen und Immunzellen durch Cannabinoide

Opioide und Cannabinoide ähneln sich bezüglich ihrer Effekte, darunter Schmerzhemmung, Euphorie und Modulation von Immunfunktionen. Die Effekte werden über die bezüglich Struktur und Signaltransduktion ebenfalls ähnlichen Opioid- (μ -, d- und k-) und Cannabinoid-Rezeptoren (CB1 und CB2) vermittelt. Zahlreiche Studien belegen vielfältige Interaktionen zwischen beiden Systemen. Interessant und möglicherweise von praktischer pharmakologischer Bedeutung ist zum Beispiel, daß im Tiermodell Cannabinoide und Opioide synergistisch wirken, was eine drastische Reduzierung der analgetischen Dosen der einzelnen Substanzen erlaubt. Innerhalb dieses Vorhabens soll auf zellulärer und molekularer Ebene die Regulation der μ - und d-Opioid-Rezeptor-Transkription durch Cannabinoide untersucht werden. Dies umfaßt die

Quantifizierung der mRNA der Opioid-Rezeptoren nach Stimulation neuronaler Zellen und Immunzellen mit Cannabinoiden, die Spezifizierung der beteiligten Cannabinoid-Rezeptoren durch selektive Antagonisten, die Identifizierung beteiligter Transkriptionsfaktoren und die Identifizierung beteiligter regulatorischer Elemente auf den Promotoren der Opioid-Rezeptor Gene. ... [mehr](#)

Projektleiter: PD Dr. Jürgen Kraus

Projektbearbeiter: Dr. Christine Börner, Kathrin Hickfang, Dr. Elisa Giannini

Förderer: DFG; 01.04.2002 - 15.03.2005

Regulation der Genexpression von Opioid-Rezeptoren durch Zytokine und funktionelle Polymorphismen des μ -Opioid-Rezeptor Promotors beim Menschen

Opioide sind die wirkungsvollsten Schmerzmedikamente. Die Wirkungen von Opioiden werden durch spezifische, membranständige Rezeptoren (μ , delta und kappa) vermittelt. Die Expression der Opioid-Rezeptoren wird durch neuronale und immunologische Einflüsse moduliert. Aus der Literatur ist bekannt, daß die Zytokine Interleukin (IL)-1 und IL-6 die Expression des μ -Opioid-Rezeptors regulieren. Eigene Vorversuche zeigten, daß IL-4 und Tumor Nekrosis Faktor alpha (TNF- α) die Transkription des μ -Opioid-Rezeptors in Immunzellen massiv induzieren. Ziel dieses Antrages ist es, aufbauend auf diesen Befunden, die transkriptionelle Kontrolle von Opioid-Rezeptoren durch Zytokine zu untersuchen. Dazu soll geklärt werden, welche Zytokine die Transkription der drei Opioid-Rezeptoren in Immunzellen und neuronalen Zellen modulieren. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Manuela Pfeiffer

Förderer: Industrie; 01.11.2004 - 31.10.2005

Regulation der Morphintoleranz durch μ -Opioid-Rezeptor- Phosphorylierung und -Oligomerisierung

Medizinisch angewendet dient Morphin als starkes Schmerzmittel und gilt als Maßstab an dem andere Schmerzmittel gemessen werden. Die therapeutische Anwendung von Morphin zur Behandlung chronischer Schmerzen ist jedoch durch rasche Entwicklung von Toleranzerscheinungen limitiert. Außerdem ist bekannt, dass Opiate Abhängigkeit auslösen und ein hohes Suchtpotential besitzen. Alle erwünschten aber auch unerwünschten Wirkungen (z.B. auch Atemdepression) des Morphins werden durch spezifische Aktivierung des μ -Opioid-Rezeptors vermittelt. Während die pharmakologischen Wirkungen des Morphins gut bekannt sind, sind die Mechanismen auf zellulärer Ebene, die für Abhängigkeit und Toleranz verantwortlich sind, noch unzureichend geklärt. Bei der Erforschung dieser Phänomene ist der μ -Opioid-Rezeptor von zentraler Bedeutung. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Helmut Schröder

Projektbearbeiter: Dr. Helmut Schröder

Förderer: DFG; 01.01.2003 - 30.12.2005

Die Rolle von metabotropen Glutamaterezeptoren der Gruppe I (mGluR I) bei der Entwicklung der Toleranz des μ -Opiatrezeptors.

Die chronische Gabe von Opiaten führt zur Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit, was sich auf zellulärer Ebene in der Desensibilisierung des μ -Opiatrezeptors (MOR) äußert. Eine modulierende Rolle bei der Realisierung dieser Phänomene wird dem glutamatergen System zugesprochen. Die metabotropen Glutamaterezeptoren-mGluRs der Gruppe I können durch ihre

Lokalisation und Spezifität besonders für die Modulation der entsprechenden Signaltransduktionskaskaden in Frage kommen.

Die Rolle der mGluR I bei der Desensibilisierung des MOR soll an Zellkulturen untersucht werden, die sowohl den MOR als auch den mGluR1 und/oder mGluR5 exprimieren. Die durch DAMGO induzierte Desensibilisierung des MOR wird während der Aktivierung oder der Blockade des mGluR1 und/oder mGluR5-Rezeptors verfolgt. Die Hemmung der cAMP-Bildung, die MOR-spezifische Ligandenbindung und die GTP S-Bindung an den Zellen sollen gemessen werden.

... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Stefan Schulz

Förderer: DFG; 15.01.2005 - 15.01.2008

Regulierte Endozytose und postendozytotischer Transport von Somatostatin-Rezeptoren (SCHU924/10-1,2)

Somatostatin-Rezeptoren sind die pharmakologischen Zielstrukturen stabiler Somatostatin-Analoga. Das Ansprechen individueller Zielzellen auf eine Dauertherapie mit Somatostatin-Analoga wird von der regulierten Endozytose und dem unterschiedlichen postendozytotischen Transport der einzelnen Somatostatin-Rezeptorsubtypen (sst1-sst5) beeinflusst. Wir konnten zeigen, daß der sst2A Rezeptor zusammen mit β -Arrestin in frühe Endosomen internalisiert und anschließend voll funktionsfähig zur Plasmamembran zurückkehrt. Der sst3 Rezeptor internalisiert ohne β -Arrestin und wird anschließend proteolytisch abgebaut. Im Unterschied dazu wird der sst4 Rezeptor nach Agoniststimulation weder phosphoryliert noch internalisiert. Ziel des vorliegenden Projektantrags ist es, 1) die strukturellen Determinanten für die schnelle Desensibilisierung und Resensibilisierung des sst2A Rezeptors zu bestimmen, 2) die strukturellen Determinanten für die rasche down-Regulierung des sst3 Rezeptors zu bestimmen, 3) die Mechanismen des unterschiedlichen Membrantransports der fünf Somatostatin-Rezeptoren in Neuronen aufzuklären, und 4) interagierende Proteine zu identifizieren, die den intrazellulären Transport der Somatostatin-Rezeptoren regulieren.

Projektleiter: Dr. Stefan Schulz

Förderer: Industrie; 01.01.2005 - 31.12.2005

SOM230-induced internalization, down-regulation and recycling of somatostatin receptors (Research Contract, Novartis, Basel)

The long-term responsiveness of individual target cells to administration of stable somatostatin analogs is critically regulated by internalization, recycling and/or down-regulation of somatostatin receptors. Here, we propose to examine ligand- and subtype-selective differences in the membrane trafficking of the five human somatostatin receptor subtypes in host cells expressing these receptors individually. Tumor cells often express more than one somatostatin receptor subtype, and somatostatin receptors may form hetero-oligomeric arrays. We therefore will examine receptor trafficking induced by stable somatostatin analogs under conditions when two or more somatostatin receptors are coexpressed in the same cell. Finally, we will analyze whether or not the internalization of endogenous somatostatin receptors follows the same pattern as that observed for heterologously expressed somatostatin receptors. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Stefan Schulz

Förderer: DFG; 01.07.2004 - 30.06.2007

Verteilung, Regulation und Funktion von Opioid-, Somatostatin- und Chemokin-Rezeptoren (Heisenberg-Stipendium, SCHU924/8-1)

Die Untersuchung unterschiedlicher G Protein-gekoppelter Rezeptoren hat gezeigt, daß die Desensibilisierung dieser Rezeptoren einem universellen Mechanismus folgt. Dieser Mechanismus beinhaltet ein koordiniertes Zusammenspiel von β -Arrestin und G Protein-gekoppelten Rezeptorkinasen. Es existiert jedoch eine Reihe von Befunden, die nicht über einen solchen universellen Mechanismus erklärt werden können. ... So führt die Exposition von Opioid-Rezeptoren mit Morphin zu Toleranz und Abhängigkeit, während nach Exposition der eng-verwandten Somatostatin-Rezeptoren keine Abhängigkeit beobachtet werden kann. Die Untersuchung unterschiedlicher G Protein-gekoppelter Rezeptoren hat gezeigt, daß die Desensibilisierung dieser Rezeptoren einem universellen Mechanismus folgt. Dieser Mechanismus beinhaltet ein Wachstumshormon-produzierende Hypophysenadenome (exprimieren *sst2* und *sst5*) sprechen über viele Jahre hinweg gut auf das *sst2*-bevorzugende Somatostatin-Analogon Octreotid an, während bei Carcinoiden (exprimieren *sst2* und *sst1*, *sst3* oder *sst5*) oft nach 2 bis 3 Jahren eine Resistenz gegenüber Octreotid beobachtet wird. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Ralf Stumm

Förderer: Weitere Stiftungen; 24.11.2004 - 23.11.2005

Beeinflussung der Entzündungsreaktion im experimentellen Schlaganfall durch CXCR4-Chemokinrezeptorantagonisten

Chemokine sind Peptide, die in zahlreichen peripheren Geweben gebildet werden und nach ihrer Freisetzung über heptahelikale Rezeptoren chemotaktisch auf Immunzellen wirken. Das Chemokin stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) wirkt selektiv über den Rezeptor CXCR4. Eigene Arbeiten zeigen, dass SDF-1 im Gehirn von Endothelzellen gebildet wird. Nach einem Schlaganfall wird die SDF-1-Expression im gesunden Gehirngewebe herab- und im Infarktgewebe heraufreguliert. Es existieren Hinweise dafür, dass durch den entstehenden Gradienten CXCR4 Rezeptor exprimierende weiße Blutzellen in das Infarktareal geleitet werden, wo sie zur lokalen Entzündungsreaktion beitragen könnten. Im vorliegenden Projektantrag soll untersucht werden, ob der CXCR4-Antagonist AMD3100 im experimentellen Schlaganfall die Einwanderung von Entzündungszellen blockiert. ... [mehr](#)

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in internationalen Zeitschriften

Ammon-Treiber, Susanne; Höllt, Volker

Morphine-induced changes of gene expression in the brain.

In: *Addict. Biol.* 10(2005), Nr. 1, S. 81 - 89

[Imp.fact.: 1.224]

Ammon-Treiber, Susanne; Stolze, Daniela; Schröder, Helmut; Loh, H. (ext.); Höllt, Volker

Effects of opioid antagonists and morphine in a hippocampal hypoxia/hypoglycemia model.

In: *Neuropharmacology* 49(2005), Nr. 8, S. 1160 - 1169

[Imp.fact.: 3.734]

Becker, Axel; Eyles, D. (ext.); Mcgrath, J. (ext.); Grecksch, Gisela

Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats.

In: Behav. Brain Res. 161(2005), Nr. 2, S. 306 - 312

[Imp.fact.: 2.992]

Ginj, M. (ext.); Hinni, K. (ext.); Tschumi, S. (ext.); Schulz, Stefan; Maecke, H. (ext.)

Trifunctional somatostatin-based derivatives designed for targeted radiotherapy using auger electron emitters.

In: J. Nucl. Med. 46(2005), Nr. 12, S. 2097 - 2103

[Imp.fact.: 5.362]

Ichikawa, H. (ext.); Schulz, Stefan; Höllt, Volker; Mo, Z. (ext.); Xiang, M. (ext.); Sugimoto, T. (ext.)

Effect of Brn-3a deficiency on primary nociceptors in the trigeminal ganglion.

In: Neurosci. Res. 51(2005), Nr. 4, S. 445 - 451

[Imp.fact.: 2.155]

Ichikawa, H. (ext.); Schulz, Stefan; Höllt, Volker; Sugimoto, T. (ext.)

Delta-opioid receptor-immunoreactive neurons in the rat cranial sensory ganglia.

In: Brain Res. 1043(2005), Nr. 1-2, S. 225 - 230

[Imp.fact.: 2.389]

Koch, Thomas; Widera, A. ; Bartzsch, K. ; Schulz, Stefan; Brandenburg, Lars-Ove; Wundrack, Nicole; Beyer, Andrea; Grecksch, Gisela; Höllt, Volker

Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance.

In: Mol. Pharmacol. 67(2005), Nr. 1, S. 280 - 287

[Imp.fact.: 5.080]

Mawrin, Christian; Schulz, Stefan; Hellwig-Patyk, A. ; Kirches, Elmar; Roessner, Albert; Lendeckel, Uwe; Firsching, Raimund; Vorwerk, Christian; Keilhoff, Gerburg; Dietzmann, Knut; Grimm, K. (ext.)

Expression and function of somatostatin receptors in peripheral nerve sheath tumors.

In: J. Neuropathol. Exp. Neurol. 64(2005), Nr. 12, S. 1080 - 1088

[Imp.fact.: 5.037]

Mayer, P. (ext.); Höllt, Volker

Genetic disposition to addictive disorders: current knowledge and future perspectives.

In: Curr. Opin. Pharmacol. 5(2005), Nr. 1, S. 4 - 8

[Imp.fact.: 4.593]

Meis, Susanne; Sosulina, Ludmila; Schulz, Stefan; Höllt, Volker; Pape, Hans-Christian

Mechanisms of somatostatin-evoked responses in neurons of the rat lateral amygdala.

In: Eur. J. Neurosci. 21(2005), Nr. 3, S. 755 - 762

[Imp.fact.: 3.820]

Nagaraja, Raghavendra-Yelahanka; Becker, Axel; Reymann, K. (ext.); Balschun, D. (ext.)
Repeated administration of group I mGluR antagonists prevents seizure-induced long-term aberrations in hippocampal synaptic plasticity.

In: Neuropharmacology 49(2005), Suppl. 1, S. 179 - 187

[Imp.fact.: 3.734]

Schulz, Stefan; Roecken, Christoph; Mawrin, Christian; Schulz, Stefan

Immunohistochemical localization of CCK1 cholecystinin receptors in normal and neoplastic human tissues.

In: J. Clin. Endocrinol. Metab. 90(2005), Nr. 11, S. 6149 - 6155

[Imp.fact.: 5.778]

Stumm, Ralf; Ruethrich, Heinz; Schulz, Stefan; Zhou, Chun; Höllt, Volker

Expression of the mu-opioid receptor is induced in dentate gyrus granule cells after focal cerebrocortical ischaemia and stimulation of entorhinal afferents.

In: Eur. J. Neurosci. 22(2005), Nr. 5, S. 1032 - 1044

[Imp.fact.: 3.820]

Vasyutina, E. (ext.); Stebler, J. (ext.); Brand-Saberi, B. (ext.); Schulz, Stefan; Raz, E. (ext.); Birchmeier, C. (ext.)

CXCR4 and Gab1 cooperate to control the development of migrating muscle progenitor cells.

In: Genes Dev. 19(2005), Nr. 18, S. 2187 - 2198

[Imp.fact.: 16.385]

Hochschulschriften

Hollenbach, Sabine

Transkriptionelle Regulation des kappa-Opioid-Rezeptorgens der Maus. 2004, 68 Bl. Magdeburg, Univ., Medizin. Fak., Diss., 2005

Schenkendorf, N. (ext.)

Gewebe- und differenzierungsabhängige Kontrolle der Transkription des Somatostatinrezeptors Typ 2 der Maus. 2004, 58 Bl. Magdeburg, Univ., Medizin. Fak., Diss., 2005