



FAKULTÄT FÜR
NATURWISSENSCHAFTEN

Forschungsbericht 2015

Institut für Biologie

INSTITUT FÜR BIOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 55051, Fax +49 (0)391 67 55002
jochen.braun@ovgu.de

1. Leitung

Prof. Jochen Braun, Ph.D.

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Prof. Jochen Braun, Ph.D.

Prof. Dr. Oliver Stork

Prof. Dr. Fred Schaper

Prof. Dr. Frank Ohl

Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Prof. Dr. Bertram Gerber

3. Forschungsprofil

Prof. Dr. Anna Katharina Braun - Strauchratten, Mäuse, Ratten

Wir untersuchen die Entstehung, Prävention und Therapie psychischer Erkrankungen an Tiermodellen. Insbesondere interessieren wir uns für

- den Einfluss frühkindlicher Vernachlässigung und Misshandlung auf die Entwicklung von Gehirn und Verhalten,
- epigenetische und synaptische Veränderungen in präfronto-limbischen Bahnen als Folge von pränatalem Stress
- den Einfluss der väterlichen Fürsorge auf die Hirnentwicklung
- die Auswirkungen frühkindlicher Lernprozesse auf die spätere Lernkompetenz
- epigenetische Mechanismen der Erfahrungs- und lerninduzierten synaptischen Plastizität

Prof. Jochen Braun, Ph.D. - Menschen und Maschinen

Wie entsteht eine visuelle Wahrnehmung? Wie fügen sich unser persönliches visuelles Gedächtnis, die uns von der Evolution mitgegebenen Vorkenntnisse über visuelle Strukturen, sowie das aktuelle Lichtmuster auf der Netzhaut des Auges zu einem stimmigen Seherlebnis zusammen? Wir untersuchen diesen faszinierenden Ablauf in menschlichen Versuchspersonen, in mathematischen Modellen und Computersimulationen, und in CMOS-Halbleitern, die Nervenetze nachbilden.

Prof. Bertram Gerber - Taufiegen

Wir untersuchen den Erwerb und die Speicherung von Gedächtnissen, sowie die Umsetzung dieser Gedächtnisse in das Verhalten, anhand der Taufiege *Drosophila* und deren Larven. Wir kombinieren Verhaltensexperimente mit genetischen Manipulationen um die Schaltkreise aufzudecken, welche Anpassungsfähigkeit und Verlässlichkeit des Verhaltens in einem sinnvollen Gleichgewicht halten.

Prof. Dr. Frank Ohl - Rennmäuse

Wir untersuchen die neuronalen Mechanismen, die Lernen und Gedächtnis zu Grunde liegen, sowie

Anwendungsszenarien dieser Forschung vor allem im Bereich der Lernsteigerung und der Neuroprothetik. Hierbei fokussieren wir uns auf die systemphysiologische Ebene, d.h. die Ebene von neuronalen Netzwerken und miteinander interagierenden Hirnsystemen. Wir verwenden elektrophysiologische und optische Ableitungen, im Kombination mit pharmakologischer Manipulation, funktioneller Elektrostimulation, Verhaltensuntersuchungen und kognitiven Untersuchungen.

Prof. Dr. Wolfgang Marwan - Schleimpilze

Uns interessieren uns für die Struktur und Dynamik molekularer Netzwerke bei Pro- und Eukaryonten. Insbesondere arbeiten wir an der

- Rekonstruktion regulatorischer Netzwerke durch ?reverse engineering?
- Sensorischen Kontrolle der Sporulation von Schleimpilzen- Lichtgesteuertem Schwimmverhalten (Phototaxis) beim Halobacterium

Prof. Dr. Fred Schaper - Zellkulturen

Wie programmieren Hormone und Zytokine Zellen? Warum kommt es bei Entzündungserkrankungen und beim Krebs zu Fehlern dabei? Um diese wichtigen Fragen zu verstehen, versuchen wir Regelkreise in der Zelle zu identifizieren, sowie deren Dynamik zu verstehen, um potentielle neue Stellglieder für therapeutische Anwendungen vorschlagen zu können. Die enge Zusammenarbeit unserer molekularbiologisch, experimentell arbeitenden Gruppe mit Systemtheoretikern ermöglicht die Entwicklung mathematischer Modelle zur Abbildung und Vorhersage relevanter Parameter und Funktionen in diesen Signaltransduktionsnetzwerken.

Prof. Dr. Oliver Stork - Mäuse

Wir untersuchen die molekularen Mechanismen, die der Speicherung von Informationen in bestimmten Hirngebieten, insbesondere in dem sogenannten Mandelkern und den dort angesiedelten Nervenzellen zugrunde liegen. Zelluläre Fehlfunktionen in diesen Prozessen können einerseits zu mentaler Retardation und autistischen Erkrankungen, andererseits zu Angststörungen und Depressionen führen. Mit unserer Arbeit hoffen wir zu einem besseren Verständnis der diesen Erkrankungen zugrundeliegenden Mechanismen beitragen zu können und molekulare Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapeutika zu identifizieren.

4. Methoden und Ausrüstung

in vivo Elektrophysiologie
funktionelles Imaging (2FDG, SPECT)
quantitative Neuroanatomie und div. histologische Methoden
3D Rekonstruktion von Neuronen, Spinesynapsen, Autoradiographie-Serienschnitte
Verhaltenstests (emotionales Verhalten, Lerntests)

2 Photonen-Lasermikroskop
3 Setups für in vivo Mikrodialyse (Monoamine, Aminosäuren, Acetylcholin)
Biomek NX, Liquid handling Robot
Capillary-Sequencer CEQ8800
FACS Canto II, Fluoreszenz activated cell sorting
Infinite M200 ELISA reader, Biolumineszenz Detektor
LAS 4000 mini, Quantitative Gelauswertung
Li-Cor Odyssey, Quantitative Gelauswertung
LSM 700 Zeiss Laserscanningmikroskop, Konfokale Laserscanningmikroskopie mit life-cell imaging Möglichkeit
Mehrkanalmesssysteme für Mikroelektroden
Nucleofector, Elektroporator
Operationsmikroskop
PALM Laser Capture, System zur Laser-gesteuerten Mikrodissektion von histologischen Präparaten
Phosphorimager
Rotor-Gene, Real time PCR mit Robotereinheit
Ultrazentrifuge

2 Ultramikrotome

3 HPLCs (Monamine, Aminosäuren)

5. Kooperationen

- Bardoni, Prof. Barbara, CNRS Valbonne, Frankreich
- Deco, Prof. Gustavo, Computational Neuroscience, ICREA, Barcelona, Spanien
- Del Giudice, Prof. Paolo, Computational Neuroscience, ISS, Rom, Italien
- Diamond, Prof. Mathew, Tactile Perception and Learning, SISSA, Trieste, Italien
- Diana, Prof. Dr. Giovanni, Instituto Superiori di Sanità, Rom, Italien
- Dierssen, Dr. Mara, Center for Genomic Regulation, Spanien
- Feldman, Prof. Ruth, Bar-Ilan University, Israel
- Feller, PD Dr. Stephan, University Oxford, UK
- Fiorentini, Prof. Dr. Carla, Instituto Superiori di Sanità, Rom, Italien
- Haan, PD Dr. Claude, Haan, Prof. Serge, Universität Luxemburg, Luxemburg
- Heinemann, Prof. Uwe, Charité, Deutschland
- Korkmaz, Prof. Kemal, Egde University, Türkei
- Leshem, Prof. Micah, University Haifa, Israel
- Lubec, Prof. Gert, Universität Wien, Österreich
- Marom, Prof. Shimon, Network Biology Research, Technion, Haifa, Israel
- Mönnigmann, Prof. Martin, Ruhr-Universität Bochum
- Nass, Prof. Richard, Indiana University, Indianapolis, USA
- Oitzl, Prof. Melly, University of Amsterdam, Niederlande
- Poeggel, Prof. Gerd, Universität Leipzig
- Richter-Levin, Prof. Gal, Haifa University, Israel
- Schüffny, Prof. Rene, Hochparallele VLSI-Systeme und Neuromikroelektronik, TU Dresden
- Segal, Prof. Menahem, Weizmann Institute, Rehovot, Israel
- Trautwein, Prof. Christian, RWTH Aachen
- Weinstock, Prof. Marta, Hebrew University Jerusalem, School of Pharmacy, Israel
- Willemsen, Prof. Rob, Erasmus Rotterdam, Niederlande
- Yanagawa, Prof. Dr. Yuchio, Gunma University, Maebashi, Japan

6. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2014 - 31.03.2017

Bestimmung des genauen dynamischen Gleichgewichts der visuellen Wahrnehmung

Das Projekt verfolgt einen neuartigen Ansatz zur Erforschung multistabiler Wahrnehmung. Auf den ersten Blick erscheint die Dynamik multistabiler Wahrnehmungen von Person zu Person und Situation zu Situation sehr unterschiedlich zu sein, aber unter der Oberfläche lässt diese Dynamik ein genaues Gleichgewicht zwischen Inhibition, Adaption und Rauschen erkennen. Dies haben unsere publizierten Vorarbeiten gezeigt. Daraus ergeben sich mehrere Vorhersagen, welche in diesem Projekt überprüft werden sollen.

Das Projekt verbindet detaillierte psychophysikalische Messungen multistabiler Wahrnehmung (mit mehr statistischen Kenngrößen als in anderen Studien) in normalen Erwachsenen, sowie in Heranwachsenden und Anorexia nervosa Patienten, mit rechnerischen Analysen zur Bestimmung des genauen dynamischen Arbeitspunktes jeder Einzelperson. In vier Teilprojekten wollen wir unsere zentrale Arbeitshypothese (genaues Gleichgewicht von Inhibition, Adaption und Rauschen) überprüfen:

Teil A: Verschieben experimentelle Veränderungen des Gleichgewichts den dynamischen Arbeitspunkt in die erwartete Richtung?

Teil B: Wird die Stabilität der Wahrnehmung zunehmen, wenn ihre Empfindlichkeit für Eingangs-Modulationen abnimmt (und umgekehrt), wie von Theorien der inferenziellen Wahrnehmung vorgeschagt wird?

Teil C: Sind die Ergebnisse der rechnerischen Analyse unabhängig von der mathematischen Formulierung des dynamischen Modells?

Teil D: Ist der dynamische Arbeitspunkt von diagnostischer Relevanz, d.h. zeigt er bedeutsame Unterschiede zwischen Einzelpersonen auf?

Tatsächlich gibt es gute theoretische Gründe, die visuelle Wahrnehmung - wie alle anderen auf statistischer Inferenz beruhenden Vorgänge - in einem genauen dynamischen Gleichgewicht zu vermuten. Das Projekt ist in dreierlei Hinsicht bedeutsam:

Es wird zeigen, ob das beobachtete Gleichgewicht tatsächlich der theoretischen Erwartung entspricht, welche einen Zielkonflikt zwischen Stabilität und Empfindlichkeit von inferenzieller Wahrnehmung vorhersagt.

Es wird zeigen, ob dem beobachteten Gleichgewicht eine multistabile Attraktordynamik zugrund liegt (Gleichgewicht zwischen Inhibition, Adaption und Rauschen), oder ein anderer Mechanismus am Werk ist, der eine explorative Wanderungsdynamik erzeugt.

Es wird zeigen, ob das genaue dynamische Gleichgewicht individueller Versuchspersonen von diagnostischem Nutzen ist, entweder im Laufe der Entwicklung oder bei neurologischen Störungen.

Schlussendlich wird das Projekt eine neuartige, quantitative und empirische Methode etablieren, mit der zentrale theoretische Ideen, wie die "Bayesian brain" Hypothese (Knill and Pouget, 2004) oder das Prinzip der "freien Energie" (Friston, 2010), überprüft und weiterentwickelt werden können.

Projektleiter: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.09.2013 - 31.08.2017

INDIREA - Individualised Diagnostics and Rehabilitation of Attention

We propose a training network based around a linked set of research projects which attempt to improve the diagnosis and rehabilitation of neuropsychological disorders of attention, with each project linked to an external industrial partner in order to commercialise emerging diagnostic and rehabilitation procedures. New diagnostic procedures will link clinical measures of attentional disorders to a detailed mathematical account, which can in turn be linked to computational models of neuronal function. These behavioural measures will be integrated with brain imaging indices (using fMRI, EEG, MEG) to explain attentional disorders at a neural as well as a functional level. The emerging diagnostic procedures will be used to target individualised rehabilitation for patients, assessing effects of direct brain stimulation, EEG-based biofeedback, cognitive training of attention, and drug intervention. Each project will operate across both academic and industrial partners in the network, giving a unique commercial orientation to the training. Overall the project will advance neuropsychological diagnostics and rehabilitation, while giving trainees state-of-the-art inter-disciplinary research and entrepreneurial skills.

Projektleiter: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2014 - 31.03.2017

Mikrosakkaden als objektiver Zugang zu visueller Orientierung und Selektion

Unsere Vorarbeiten zeigen, daß Mikrosakkaden (MS) quantitative Hinweise nicht nur auf Richtung & Zeitpunkt v. Aufmerksamkeitsverschiebungen, sondern auch auf d. Position fortgesetzter Aufmerksamkeit geben können. Neuere Arbeiten mit nicht-menschlichen Primaten legen nahe, daß Mikrosakkaden d. Aktivität einer Unterklasse v. Neuronen in einer Reihe v. anatomisch getrennten, aber funktional integrierten Hirnregionen widerspiegeln (Kollikulus superior, frontale Augenfelder, lateraler intraparietaler Sulcus). Dieses 'selection map' Netzwerk scheint versch. Aspekte d. visuellen Orientierung u. Selektion - darunter visuelle Aufmerksamkeit, visuelle Salienz & Sakkadenvorbereitung - zu integrieren.

Wir schlagen eine Reihe v. weiterführenden Experimenten mit menschl. Versuchspersonen vor, welche d. objektiven Zugang zur vis. Orientierung u. Selektion ausnutzen, d. Mikrosakkaden geben können. Insbesondere möchten wir unsere einzigartige Expertise in psychophysischen Doppelaufgaben mit d. Messung v. Mikrosakkaden & mit rechner. Modellen kombinieren, um d. Wechselwirkungen v. vis. Aufmerksamkeit, vis. Salienz & Sakkadenvorbereitung

umfassend zu charakterisieren.

Ziele: s. Kurzbeschreibung englisch

Das vorgeschlagene Arbeitsprogramm mit menschl. Probanden wird wichtige Befunde an nicht-menschl. Primaten bestätigen & erweitern. Es wird zeigen, wie unterschiedl. Aspekte d. Orientierung miteinander wechselwirken, welche funktionalen Abstimmungen erfolgen. Es wird kontrovers diskutierte Theorien d. kognitiven Aufmerksamkeitsforschung - "limited capacity", "saliency map", Beziehung zu 'awareness' - überprüfen & möglicherweise deren neurobiol. Entsprechungen in einer 'selection map' enthüllen. Schließlich wird d. Vorhaben alle Beschreibungsebenen - Diskriminationsleistung, Aufmerksamkeitszuteilung, Augenbewegungen & 'selection map' Aktivität - in einem kompakten rechner. Rahmen zusammenführen, welcher seinerseits zahlreiche überprüfbare Vorhersagen liefern wird.

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 20.12.2013 - 31.01.2018

Großgerät: Messplatz für epigenetische Untersuchungen

Epigenetics is most commonly defined as the ensemble of alterations in gene functions that are heritable through both mitosis and meiosis, but that cannot be explained by changes in the DNA sequence itself. At the molecular level, epigenetic mechanisms are biochemical modifications of the DNA and histone proteins, the major constituents of chromatin. From the biochemical point of view epigenetic mechanisms include direct modifications of the DNA at specific sites, i.e. through DNA-methylation and very specific modifications of histone proteins. These posttranslational modifications of the histone proteins are regulated for example through acetylation, methylation, phosphorylation and ubiquitination. While acetylation and phosphorylation of histones in principle lead to enhanced gene expression, methylation (mono-, di- or trimethylation) can result in both actively transcribed and silenced genes. Histone modifications are regulated by the specific interaction of enzymes such as DNA methyltransferases, histone acetyltransferases, histone deacetylases and histone methyltransferases. Epigenetic mechanisms are involved in brain development and there is increasing evidence that epigenetic events also mediate synaptic plasticity induced by environmental stimuli, including learning and emotional experience. **The overarching aim** of our ongoing projects is to analyze epigenetic modifications in response to pre-reproductive and prenatal stress, neonatal trauma and neglect, and to test the **hypothesis** that epigenetic changes are involved in dendritic and synaptic reorganization, which occurs in response to prenatal and neonatal stress exposure. Since many of the mental disorders associated with perinatal stress exhibit a sex bias, the epigenetic analysis of how sex-specific vulnerability and resilience arises will improve our mechanistic insight, leading to the identification of novel targets for protective and therapeutic development. Thus, we aim to identify sex-specific differences in DNA methylation and chromatin remodeling in response to perinatal and pre-reproductive stress, childhood maltreatment and neglect.

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Kooperationen: Feldman, Prof. Ruth, Bar-Ilan University, Israel

Förderer: Fördergeber; 01.01.2012 - 31.12.2015

The Neurobiology of Fatherhood: A Comparative Study in a Changing Society

With the changing social attitudes, growing number of women in the work force, and new family structures, most young children in the 21st century are growing up with some form of father involvement and coparental care, yet the neurobiology of fatherhood is among the least researched topics in human development. Such emphasis on mothering stands in contrast to the fact that father absence has been repeatedly identified as a risk factor for conduct disorders, delinquency, and violence. The current proposal aims to conduct, for the first time, a comprehensive comparative study of fathering that addresses neuroendocrine and brain changes associated with fathering in human and bi-parental animal model and assess their impact on the offspring's brain, social, neuroendocrine, and stress-related outcomes. A variety of uniparental, biparental, and father-absent family structures will be tested in the animal model, paralleled by co-parental, gay, and singlemother families. Using state-of-the-art methodologies, we will measure central (genetic, OT administration) and peripheral Oxytocin (plasma, saliva), brain imaging (2FDG, SPECT, fMRI, MEG), neuroanatomical, endocrine, epigenetic, and behavioral components of fathering. The recent media coverage our work on fatherhood indicates that the findings have the potential to make important contributions to both the scientific community and general public.

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Förderer: Bund; 01.05.2013 - 28.05.2016

TRANS-GEN: Stressresilienz in der transgenerationalen Weitergabe von Missbrauchs-, Misshandlungs- und Vernachlässigungserfahrungen in der Kindheit

Mütter mit eigenen traumatischen Erfahrungen von Kindesmisshandlung oder -vernachlässigung (KM) haben ein erhöhtes Risiko auch den eigenen Nachwuchs inadäquat zu behandeln. Allerdings trifft das nur auf 7-23 Prozent der Mütter zu, die Mehrzahl der Mütter gibt diese schlechte Erfahrung nicht weiter und ist "resilient" (widerstandsfähig).

Diese Längsschnittsstudie hat sich zum Ziel gesetzt, psychologische, physiologische und soziale Faktoren zu identifizieren, die ganz besonders die Resilienz der Mutter-Kind-Dyade im ersten Lebensjahr fördern.

Es wird eine Geburtskohorte an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Ulm untersucht und zu möglichen traumatischen Erfahrungen in Kindheit und Jugendalter befragt. Mütter mit und ohne Misshandlungserfahrung werden ein Jahr lang begleitet, um psychologische (mütterliche Psychopathologie und Bindungsrepräsentation, mütterliche Trauma- und Stressbelastung, Mutter-Kind-Bindung), physiologische (hormonelle und epigenetische Korrelate von Stress und Bindung) sowie soziale Risiko- und Schutzfaktoren (soziale Unterstützung, Hilfebedarf der Familie) zu erheben. Zu den Ergebnissen gehören sowohl kindliche psychologische, physiologische und verhaltensmäßige Stressreaktionen als auch die kindliche (kognitive) Entwicklung. Die Erhebungen erfolgen im 3. und 12. Lebensmonat des Kindes. Im parallelen Tiermodell können vor allem die biologischen Parameter detaillierter untersucht werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Projektbearbeiter: Prof. K. Braun, PD Dr. J. Bock, Dr. N. Gröger, Dr. K. Rether,

Förderer: Bund; 01.06.2012 - 31.05.2015

UBICA: Den Teufelskreislauf der Traumatisierung verstehen und unterbrechen

Im Verbund soll der generationenübergreifende Zyklus der Misshandlung, bei dem Mütter mit eigenem Misshandlungshintergrund häufig auch die eigenen Kinder misshandeln, erforscht werden. Hierzu sollen die Erkenntnisse aus der neurobiologischen Grundlagenforschung mit randomisierten kontrollierten Interventionsstudien kombiniert werden. Im Vorhaben der Universität Heidelberg sollen neurobiologische und psychologische Folgen traumatischer Kindheitserfahrungen untersucht werden. Die Basisdiagnostik erfasst die Psychopathologie sowie physiologische Daten von Mutter und Kind, die kindliche Entwicklung und die Mutter-Kind-Interaktion. Durch bildgebende Verfahren werden neuronale Korrelate mütterlicher Sensitivität und Emotionsregulation gemessen. Parallel hierzu soll durch eine interaktionsfokussierte Intervention eine Verbesserung dieser Faktoren erforscht werden. Die Interventionsstudie vergleicht hierbei die interaktionsfokussierte Intervention mit einem Stressbewältigungstraining. Das Projekt wird zu einem vertieften Verständnis der psychologischen und neurobiologischen Korrelate der intergenerationalen Transmission traumatischer Kindheitserfahrungen beitragen. Zudem wird es Aufschluss über die Effektivität einer spezifisch auf die Mutter-Kind-Interaktion fokussierten Intervention geben, die von der Arbeitsgruppe für Kinder im Grundschulalter entwickelt wurde.

Projektleiter: Prof. Dr. Bertram Gerber

Förderer: Fördergeber; 01.03.2014 - 28.02.2015

Associative conditioning between odor and pain in larval Drosophila

The study of olfactory learning and memory in adult Drosophila has been enormously productive, leading to the discovery of many conserved molecules and circuit motifs that mediate the formation and recall of associative odor memories. However, a level of understanding that attains complete cellular resolution requires that all relevant sensory inputs, i.e., both conditioned and unconditioned stimuli, are precisely mapped from the sensory periphery to the brain to the motor circuits that implement behavior. We propose to develop such a model using the Drosophila larva. Owing to the simplicity of larva movement, it has recently become possible to fully decompose its strategies for locomotory behavior and navigational decision-making in terms of stimulus-evoked modulations of a small number of motor programs. This provides a rigorous starting point for mechanistic understanding of innate and learned algorithms for navigating a stimulus environment. Another key advantage of the larva is that its nervous system is numerically simple and that excellent genetic tools exist to selectively target individual neuron classes. This offers a unique opportunity to identify key cellular and molecular players involved in forming, storing and recalling memories.

Projektleiter: Prof. Dr. Bertram Gerber

Förderer: Bund; 01.03.2013 - 31.12.2015

Bernstein Fokus Lernen - Insekten inspirieren Roboter: Integration of memory, situational value, and behaviour options in Drosophila (01GQ1342)

Folgeprojekt zu 01GQ0942

Wir untersuchen, wie eine einfache Entscheidung, charakterisiert durch die Integration des 'Dreiklangs' aus (i) einer aktivierten Gedächtnisspur, (ii) einer Bewertung der gegenwärtigen Situation und (iii) der dem Tier offen stehenden Verhaltensweisen, neuronal organisiert ist, und wie eine solche Entscheidung sich in einem rechnerischen Modell abbilden lässt. Wir bearbeiten diese Frage anhand der Entscheidung larvaler Drosophila ein bereits angelegtes Gedächtnis für die Verknüpfung eines Duftes mit einer Futterbelohnung in gelerntes Verhalten umzusetzen - oder dies eben gerade nicht zu tun.

Gedächtnis und Situation

Aufgrund unserer eigenen Vorarbeiten gehen wir davon aus, dass die Gedächtnisspur für die Verknüpfung eines Duftreizes mit einer Zuckerbelohnung in den sog. Pilzkörpern lokalisiert ist. Die Art und Weise, wie die Duftinformation an die Pilzkörper weitergeleitet wird, ist weitgehend bekannt. Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit dem Janelia Farm Research Campus des Howard Hughes Medical Institute (Ashburn, VA, USA) untersuchen wir, genau welche Zellen die Belohnungsinformation zu den Pilzkörpern übertragen, und welche Nervenzellen am Abruf der Gedächtnisspur beteiligt sind. Zu diesem Zweck sind sowohl umfangreiche Verhaltensexperimente wie auch eine detaillierte, ultrastrukturelle (i. e. elektronenmikroskopische) Aufklärung der Verbindungen zwischen den beteiligten Nervenzellen notwendig. Die durch die Zusammenarbeit mit der Janelia Farm möglich gewordene Präzision dieser Analysen ist besonders zu begrüßen - macht aber auch hinsichtlich des Verhaltens und der ultrastrukturellen Arbeiten viel freudige, zusätzliche Mühe.

Diese Studien geben Aufschluss darüber, wie erfahrungsabhängige Veränderungen an genau bestimmten Orten eines Schaltkreises für angepasste Verhaltensänderungen sorgen können.

Verhalten

Wir werden detaillierte Analysen der Bewegungsmuster von trainierten gegenüber untrainierten Larven durchführen, um die spezifischen 'Verhaltensmodule' zu identifizieren, die durch das Lernen verändert werden. So erfahren wir, welche 'Verhaltensmodule' dann in einem Roboter modifiziert werden sollten.

Modellbildung

Wir werden prüfen, ob Gleichungen von Lernmodellen des Rescorla-Wagner-Typs verwendet werden können, um die Entscheidung der Larven hinsichtlich der Frage 'Sollte eine konditionierte Reaktion gezeigt werden - oder nicht?' zu beschreiben. Dabei wird eine zentrale Rolle spielen, ob und wie sich die entsprechenden rechnerischen Vorgänge auf die experimentell aufgeklärten Schaltkreise abbilden lassen.

Projektleiter: Prof. Dr. Bertram Gerber

Förderer: Fördergeber; 15.03.2015 - 14.03.2016

Generating a comprehensive toolkit for functional studies of associative conditioning circuitry in larval Drosophila

The circuit for associative learning reconstructed in Drosophila larva during the course of this visitor project offers an excellent opportunity to determine the functional roles of distinct microcircuit motifs within a learning center and to determine how a complement of a few hundred first and second-order mushroom body output neurons orchestrate distinct aspects of a conditioned response in distinct contexts. Of particular interest are functional roles of different types of feedback neurons - MBONs that synapse onto DANs and MBONs. We will test whether they might be involved in encoding "prediction error" signals or in encoding information about timing of conditioned stimulus (CS) and unconditioned stimulus (US). We will optogenetically pair the CS and US pathways in varying temporal sequences and with varying timing intervals, and monitor the activation of DAN and MBON in response to US or CS during and after training. We will also manipulate the activity of the feedback neurons during the different pairing protocols and determine the effect of these manipulations on DAN and MBON activation in fictive preparation and on memory formation and retrieval in freely behaving animals.

We will also test whether CS and US pairing can induce plasticity at additional CS and US convergence sites upstream and downstream of the MB. For example, we will monitor the activity of the second-order MBON "convergence" neurons that receive MBON, CS and US inputs, following repeated CS and US presentation while inactivating the input MBON.

Projektleiter: Prof. Dr. Bertram Gerber

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.01.2014 - 31.12.2016

Miniature Insect Model for Active Learning (MINIMAL)

Biology provides the inspiration for a vision of small low-power devices that are able to learn rapidly and autonomously about environmental contingencies, enabling prediction and adaptive anticipatory action. Larval *Drosophila* have fewer than 10,000 neurons, yet express a variety of complex orientation and learning behaviours, including non-trivial anticipatory actions requiring context-dependent evaluation of the value of learned cues. Current computational learning theory cannot fully account for or replicate these capacities. We aim to develop a new foundation for understanding natural learning by developing a complete multilevel model of learning in larvae. Our aims are: (1) to analyse at a fine scale how larval olfactory behaviour is controlled and altered by associative conditioning, linked to agent-based models that ground learning capabilities in ongoing sensorimotor control; (2) to build one-to-one computational neural models that can be validated by exploiting the recent expansion of the *Drosophila* neurogenetic toolkit to gain unprecedented ability to characterise and manipulate neural circuits during unconstrained behaviour; (3) to derive from these models novel, generalisable algorithms and circuit architectures that can be used to enhance the learning and anticipatory capabilities of machines.

Projektleiter: Prof. Dr. Bertram Gerber

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.12.2015

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, TP B11N: Molekulare und zelluläre Mechanismen des RELIEF LEARNING bei *Drosophila*

Das Erlangen von Belohnungen und das Vermeiden von Bestrafungen bestimmt wesentlich mit, was wir tun und was wir unterlassen. Insofern muss man die Prozessierung von Belohnungs- und Strafreizen verstehen, wenn man motiviertes Verhalten verstehen will. Unsere Forschung an der Taufliede *Drosophila melanogaster* und die laufenden Kooperationen, die sie mit an Ratten und an Menschen arbeitenden Kollegen ausgelöst hat, fragt insbesondere: Wie kommt es, dass ein und derselbe Strafreiz zwei Gedächtnisspuren induzieren kann, die gegensätzliches Verhalten zur Folge haben? Bezüglich eines schmerzhaften Stromschlags nämlich sind zwei Dinge wichtig: Was verursachte ihn? Was ließ ihn aufhören? Es stellt sich heraus, dass *Drosophila* nicht nur eine gelernte Vermeidung eines Duftes zeigen, wenn dieser Duft im Training einem Stromschlag voranging (Duft -> Stromschlag) (PUNISHMENT-LEARNING), sondern auch eine gelernte Annäherung zeigen, wenn die Reihenfolge im Training umgekehrt war, d. h. wenn der Duft erst im Moment der Linderung des Schmerzes auf das Ende des Stromschlags folgte (Stromschlag -> Duft) (RELIEF-LEARNING). Ziel dieses Projektes ist, die molekularen und zellulären Mechanismen zu verstehen, die diese gegensätzlichen Gedächtnisspuren bezüglich des Beginns bzw. des Endes einer Bestrafung verursachen.

Diese Experimente werden zu einem umfassenden Verständnis der Verhaltenskonsequenzen schmerzhafter, traumatischer Erfahrungen beitragen, und insbesondere helfen, die belohnend wirkende "Kehrseite" solcher Erfahrungen besser zu verstehen. So können, in Kooperation mit an Mensch und Ratte arbeitenden Kollegen, womöglich neue Perspektiven auf psychiatrische Erkrankungen wie die post-traumatische Belastungsstörung oder Panikerkrankungen entwickelt werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Förderer: Bund; 01.01.2013 - 31.12.2015

e:Bio - Modul E - Verbundprojekt: NoPain - Schmerzregulation durch Modulation von cAMP/PKA - Teilprojekt D

Wir fokussieren uns auf die strukturelle und funktionale Analyse eines *in silico* Modells zur Beschreibung molekularer schmerz-vermittelnder Mechanismen, um basierend auf diesem Modell vielversprechende Interventionsstrategien zu identifizieren, die chronische Schmerzleiden lindern. Das bereits bestehende *in silico* Modells zur Beschreibung molekularer schmerz-vermittelnder Mechanismen muss dafür um weitere Aspekte erweitert werden, wie fehlende Signalwege, elektrophysiologische Mechanismen der DRG Neuronen, sowie die Repräsentation von einer DRG Neuronen Population. Durch die strukturelle Analyse kann das erhaltene Modell anhand von wichtigen Netzwerkeigenschaften charakterisiert werden. Simulationsstudien mit dem Modell sollen dazu genutzt werden, um Vorhersagen über den Ausgang von Experimenten zu treffen und um die Konzeption neuer Experimente zu unterstützen. Die Identifizierung aller möglichen model-basierten Interventionen, die zur Linderung von Schmerzleiden führen, wird unter Verwendung von spezialisierten Methoden zur strukturellen, wie auch dynamischen Analyse und unter Einbeziehung der Netzwerk Rekonstruktion durchgeführt. Mittels dieser Vorgehensweise wollen wir das Verständnis über die molekularen Schmerzmechanismen erweitern und damit auch die Entwicklung Mechanismen-basierter Therapien unterstützen. Dieses Ziel kann nur erreicht werden durch die Expertise des NoPain-Konsortiums, dem ständigen Austausch zwischen *in vivo*, *in vitro* und *in silico* Modellen, sowie die Weiterentwicklung der Petri Netz Software.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.12.2015

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, TP: Interaktion sensorischer und Verstärker-evaluierender Systeme beim auditorischen Lernen

Das Projekt untersucht die Rolle und Funktion sensorischer Systeme und Verstärker-evaluierender Systeme, sowie deren Interaktion, bei unterschiedlich motiviertem Verhalten und während des Erlernens dieses Verhaltens. Im Berichtszeitraum wurde ein experimentelles Paradigma für die Spezies der Mongolischen Wüstenrennmaus entwickelt, welches erlaubt, die Rolle appetitiver Motivation, aversiver Motivation und der Kombination beider Motivationsformen beim Erlernen ein und desselben Verhaltens quantitativ zu untersuchen. Neben Verhaltensuntersuchungen wurden vor allem elektrophysiologische Untersuchungen, Läsionsstudien und Untersuchungen nach intracranialer Mikrostimulation in einem sensorischen System (auditorischer Cortex) und mehreren Verstärker-evaluierenden Systemen (Corpus striatum, Area tegmentalis ventralis, laterale Habenula) durchgeführt. Zusätzlich wurde in diesem Teilprojekt ein vergleichbares Experimentalparadigma für die Spezies Hausmaus entwickelt (Integratives Paradigma), welches die Zusammenarbeit mehrerer neurowissenschaftlicher Arbeitsgruppen in Magdeburg (an der Universität und am Leibniz-Institut) mit unterschiedlicher Expertise (Verhaltenskunde, systemische Elektrophysiologie, Molekularbiologie) an einem gemeinsamen Experiment erlaubt. Im vorliegenden Projekt wurden auch die Tiere für die Proteomuntersuchungen im Zentralprojekt des SFB bereit gestellt. Zusätzlich wurden mit Hilfe von Läsionen und intracranialer Elektrostimulation wesentliche Aspekte des Zusammenspiels von sensorischen und Verstärker-evaluierenden Systemen beim auditorischen Lernen aufgeklärt und publiziert.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.12.2015

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, TP: Zentrale Aufgaben

Das Teilprojekt Z02 ist das zentrale Verwaltungsprojekt des SFB 779. Hier werden das Rechnungs- und Personalwesen aller Teilprojekte, sowie die Koordination der Interaktionen zwischen den wissenschaftlichen Teilprojekten organisiert. Neben der Sicherstellung der notwendigen Infrastruktur für die Durchführung des wissenschaftlichen Programms des SFBs werden im Zentralprojekt ebenfalls die Teilprojekt-übergreifenden Aktivitäten koordiniert.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Projektbearbeiter: Prof. Bertram Gerber

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.12.2015

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, Graduiertenkolleg

- Qualifizierung der im SFB 779 beschäftigten und assoziierten Doktorandinnen und Doktoranden
- einheitliche Qualitätsstandards für die Promovierenden
- Einhaltung kurzer Promotionszeiten
- Vereinbarkeit beruflicher Herausforderungen in der Promotionsphase mit Familie und Kindern
- Bereicherung des wissenschaftlichen Lebens am Standort
- Geschlechtergerechtigkeit

Das Graduiertenkolleg will ein breites neurowissenschaftliches Methodenspektrum vermitteln und legt Wert auf Interdisziplinarität. Es wird inhaltlich mit dem PhD Studiengang Integrative Neuroscience harmonisiert.

Im Rahmen des Graduiertenkollegs werden fünf verschiedene Formen kollegspezifischer Veranstaltungen mit unterschiedlicher Frequenz angeboten, die inhaltlich und zeitlich aufeinander abgestimmt sind:

- Kolloquium (eingeladene Gastrednerinnen und Gastredner, 14-tägig; Auswahl und Vorort-Betreuung der Gäste durch die Kollegiaten)
- Kollegiaten-Seminar (Präsentation eigener Ergebnisse, 14-tägig im Wechsel mit dem Kolloquium)
- Vermittlung von Schlüsselqualifikationen in einer Ringvorlesung (1 x monatlich)
- Zusatzmodule zur Verbreiterung des Methodenspektrums und Vertiefung der im Haupt- bzw. Masterstudium erlangten praktischen Fähigkeiten und technologischen Expertise
- Kolleg-Retreat (einmal jährlich; wird von Kollegiaten mitorganisiert)

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl
Projektbearbeiter: Dr. Andres Schulz, Dr. Tim Wanger
Kooperationen: Prof. Robert Kozma, University of Memphis, USA
Förderer: Bund; 01.12.2013 - 30.11.2016

D-USA Verbund: Strategiewechsel in kognitiven biologischen und technischen Systemen

In diesem Projekt kooperieren wir mit einer Gruppe Mathematikern (Prof. Robert Kozma, University of Memphis, TN) über abrupte (im Gegensatz zu kontinuierlichen) Veränderungen in Lernprozessen. Das Projekt untersucht verhaltensrelevante Aspekte derartiger abrupter Prozesse (z.B. Lernen durch plötzliche Einsicht, "Aha-Moment", Strategiewechsel, etc.) und deren neuronale Grundlagen (Phasenübergangsverhalten in dynamischen Systemen) in einem Nager-Lernmodell. Ziel dieses Projektes ist es, die zu Grunde liegenden neuronalen Prozesse algorithmisch zu fassen, um damit ihre Implementierung in künstlichen kognitiven Systemen zu ermöglichen. Das Testzenario ist hierbei die Verwendung dieser Algorithmen für die Steuerung autonomer Fahrroboter.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl
Projektbearbeiter: Dr. Michael Lippert, Dr. Dr. Kentaroh Takagaki
Kooperationen: Prof. Bertram Schmidt, Uni Magdeburg; Prof. Sonja Grün, Forschungszentrum Jülich
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2013 - 31.08.2018

Resolving and manipulating neuronal networks in the mammalian brain - from correlative to causal analysis. TP: Causative mechanisms of mesoscopic activity patterns in auditory category discrimination

Der Ausgangspunkt des Schwerpunktprogramms SPP1665 "Resolving and manipulating neuronal networks in the mammalian brain from correlative to causal analysis" ist die Feststellung, dass ein Großteil der Forschung über die neuronalen Grundlagen von Wahrnehmung und kognitiven Fähigkeiten korrelativer Natur ist. Um von der korrelativen zu einer kausalen Analyse zu gelangen, muss überprüft werden, ob neuronale Korrelate sowohl notwendig als auch hinreichend für die untersuchten Phänomene der Wahrnehmung und Kognition sind. Hierfür ist es notwendig, neuronale Prozesse gezielt verändern zu können. Im Teilprojekt "Causative Mechanisms of Mesoscopic Activity Patterns in Auditory Category Discrimination", welches in Zusammenarbeit mit Prof. Bertram Schmidt (Institut für Mikrosystemtechnik, OVGU) und Prof. Sonja Grün (Forschungszentrum Jülich) bearbeitet wird, verwenden wir elektrische und optogenetische Stimulationen im Hörkortex, gezielt neuronale Prozesse, die der Diskrimination von akustischen Signalen, sowie der auditorischen Kategorienbildung zu Grunde liegen. Kategorienbildung und Konzeptlernen sind dabei elementare Prozesse der Kognition.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.07.2013 - 30.06.2017

SFB TRR 31 Das aktive Gehör, TP: Interaction of bottom-up and top-down processes in cortical processing of frequency-modulated signals

It is well established that variance of stimulus-related neuronal activity in auditory cortex (as well as in other sensory cortices) can in part be explained by the physical characteristics of the auditory stimuli (bottom-up processes), and not-stimulus-related factors, like attention, expectation, learning, or task in which the perceiving subject is engaged. This project aims at identifying physiological correlates of bottom-up and top-down processes and their interaction in the auditory cortex of Mongolian gerbils during the processing of frequency-modulated sounds, a stimulus class that is of importance for environmental sounds, communication sounds in gerbils and humans (speech), and for which relevance of cortical processing has previously been demonstrated. The project combines several approaches, including behavioral analysis, electrophysiological techniques and pharmacological manipulation, as well as experimental paradigms that have been developed in the first two funding periods. Three major aims are (1) the accomplishment of the newly developed residual CSD analysis, that allows dissociation of the recruitments of thalamocortical and intracortical circuits, while the animal develops its target-discrimination performance in a learning experiment, (2) the validation of the inferred dissociations of thalamocortical and intracortical circuit contributions to neuronal activity patterns across cortical laminae, and (3) the investigation of the modulatory effects of the neurotransmitter dopamine, the relevance of which for the investigated learned has previously been demonstrated, on the neuronal cortical circuits

recruited during learning.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2013 - 31.12.2016

SFB TRR 62 Eine Companion-Technologie für kognitive technische Systeme, TP: Neurophysiologie der Reizbewertung und des Strategiewechsels

Neurophysiologie der Reizbewertung und des Strategiewechsels

Inhalt

Im interaktiven Dialog zwischen Nutzer und Companion ist die Fähigkeit zum Strategiewechsel auf beiden Seiten Grundlage einer erfolgreichen Kommunikation. Hierbei wird unter Strategiewechsel eine Änderung in Handlungsplanung und/oder -ausführung bei Beibehaltung der übergeordneten Zielstellung verstanden. Die physiologischen (in biologischen Systemen) bzw. algorithmischen Grundlagen (in technischen Systemen) des Strategiewechsels sind weitgehend ungeklärt. Grundlage für Strategiewechsel ist die Fähigkeit, sensorische Information im Lichte gemachter Erfahrungen bewerten zu können. Die Fähigkeit der Reizbewertung ist für biologische kognitive Systeme typisch, doch auch hier sind die ihr zu Grunde liegenden Mechanismen kaum verstanden. Ziel dieses Teilprojektes ist es, die physiologischen Grundlagen der Reizbewertung und des Strategiewechsels aufzuklären und sie für technische Systeme nutzbar zu machen.

Hierzu soll ein Tiermodell verwendet werden, in welchem neuronale Mechanismen von Reizbewertung und Strategiewechsel in hinreichend komplexen, aber der präzisen physiologischen Analyse zugänglichen, Dialog-ähnlichen Verhaltenssituationen erforscht werden können: Das Diskriminationslernen in einem etablierten Go/NoGo-Paradigma erlaubt die Abbildung zweier klassischer Szenarien zum Strategiewechsel, nämlich veränderte Merkmals-Selektion und veränderte Handlungs-Zuweisung in ein solches Tiermodell. Im Szenario der veränderten Merkmals-Selektion ist ein Dialogpartner gezwungen, andere als die bisher dienlichen Merkmale von Reizen des eingehenden Informationsstroms zu verwenden, um Handlungsentscheidungen zu treffen. Im Szenario der veränderten Handlungs-Zuweisung müssen unveränderten Merkmalen eintreffender Reize nunmehr andere als die bisherigen Handlungen zugeordnet werden. Ein prototypisches Beispiel für veränderte Handlungs-Zuweisung ist die Kontingenz-Umkehr, bei der zwei Reizen, die bisher mit zwei verschiedenen Bedeutungen assoziiert waren, die gleichen Bedeutungen aber in umgekehrter Zuordnung zugewiesen werden. In beiden Szenarien erhält das handelnde Subjekt über die Rückkopplung aus der Umwelt (inklusive etwaiger Dialogpartner) Information über die Konsequenzen der aktuell eingeschlagenen Handlungsstrategie. Die zeitliche Struktur dieser Rückkopplung und ihre Bedeutung für erfolgreiche Strategiewechsel sind weitere Schwerpunkte dieses Teilprojektes.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Conaris Research Institute AG, Kiel; Prof. Dr. Jürgen Scheller, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Prof. Dr. Rolf Findeisen, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Stefan Rose-John, Christian-Albrechts-Universität Kiel

Förderer: Bund; 01.09.2014 - 31.08.2017

InTraSig:Entwicklung einer personalisierten Anti-Entzündungstherapie zur Inhibition des Interleukin-6-Trans-Signalwegs

Das interdisziplinäre Projekt hat zum Ziel, einen systemischen Blick auf die komplexe Biologie des Zytokins Interleukin-6 (IL-6) zu entwickeln, welches als eines der wichtigsten Entzündungsmediatoren angesehen wird. IL-6 ist derzeit das Zielmolekül mehrerer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Zwei verschiedene Mechanismen der IL-6-Signaltransduktionsinitiation sind bekannt: das klassische *Signalling* über membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R) und das *Trans-Signalling* über eine lösliche (*soluble*) Form des IL-6R (sIL-6R). Die bestehenden therapeutischen Ansätze blockieren beide IL-6-Wege. Unsere Kooperationspartner (Prof. Rose-John CAU Kiel und Prof. Scheller HHU Düsseldorf) haben entdeckt, dass das IL-6-*Trans-Signalling* für die pro-entzündlichen Aktivitäten von IL-6 verantwortlich ist, während das klassische *Signalling* für die Abwehr von Infektionen und für regenerative Prozessen benötigt wird. Es wurde daher ein Designerprotein (sgp130Fc), welches spezifisch das IL-6-*Trans-Signalling* blockiert, ohne das klassische *Signalling* zu beeinflussen, entwickelt. Die klinische Erprobung einer optimierten sgp130Fc-Variante hat im Juni 2013 begonnen. Das Projekt InTraSig wird die Basis für das Design personalisierter, anti-entzündlicher Interventionsstrategien mittels sgp130Fc-Proteinen liefern. Hierzu

werden Faktoren und Reaktionen identifiziert, die unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen kritisch für die spezifische Dynamik des IL-6-induzierten klassischen *Signallings* und des *Trans-Signallings* sind. Die Entschlüsselung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bedarf neuer experimenteller Ansätze und Modellierungswerkzeuge, sowie der Kombination von biologischen Experimenten, mathematischer Modellierung und modellbasierter Analyse durch den Lehrstuhl für Systemtheorie und Regelungstechnik der OvGU Magdeburg (Prof. Findeisen). Kritische Faktoren und Reaktionen werden als potentielle Biomarker experimentell verifiziert und dienen schließlich als Grundlage für das Design individualisierter therapeutischer Ansätze durch den industriellen Projektpartner CONARIS Research Institute AG.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Prof. Dr. Rolf Findeisen, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Thomas Fischer, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Förderer: Bund; 01.01.2013 - 31.07.2016

JAK-Sys; Aufklärung der dysbalancierten Signaltransduktion durch JAK2-V617F in myeloproliferativen Neoplasien mittels qualitativer und quantitativer Modellierungsansätze

Das Ziel des Forschungsprojektes ist es, ein besseres Verständnis über die Entstehung von myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zu gewinnen und neue Therapieansätze zu identifizieren. Viele molekulare Mechanismen und unterschiedliche Signalwege sind an der Entstehung von MPN Krankheiten beteiligt. Der Schwerpunkt des Projektes liegt auf dem Verständnis der pathogenetischen Rolle einer konstitutiv aktiven Mutanten der Janus-Kinase 2 (JAK2). Die aktivierende JAK2-V617F Mutation wird in 95% der Patienten mit Polycythaemia vera (PV) gefunden, in etwa 50% der Patienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET) oder primärer Myelofibrose (PMF) und seltener in anderen myeloischen Erkrankungen. Somit bilden mutierte JAK2 und ihre spezifischen Signalwege attraktive therapeutische Ziele für MPN Patienten. Das derzeitige Wissen zu den molekularen Mechanismen und die durch die JAK2-V617F-Mutation resultierende Deregulation ist nur sehr unvollständig. Um das komplexe Zusammenspiel der vielen Signal- und Einflussfaktoren zu verstehen, sind ausschließlich biologische Methoden und Experimente nicht ausreichend. Gründe hierfür sind die Komplexität der Signalwege und die unterschiedliche Art und Qualität der biologischen und experimentellen Daten. Der Ansatz dieses Projektes ist es, qualitative und quantitative Modellierungsansätze zu kombinieren und modellgetriebene Experimente durchzuführen. Mit diesem innovativen Ansatz wollen wir: 1) die Dynamik und die Mechanismen der JAK2-V617F-abhängigen deregulierten Signalwege untersuchen und 2) geeignete Strategien für die therapeutische Intervention bei myeloproliferativen Neoplasien identifizieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Prof. Dr. Raymond Kaempfer, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2014 - 31.08.2017

Kontrolle der entzündlichen Zytokinantwort durch Stress

Im Fokus dieses Projektes steht ein neues biologisches Konzept, welches der zellulären Stressantwort eine wichtige Rolle in der Regulation der Expression entzündungsrelevanter Zytokine zuspricht. In diesem Rahmen möchten wir erforschen, wie Stress die Expression des inflammatorischen Zytokins TNF- α und des vielseitigen Signaltransduktionsinhibitors SOCS3 reguliert. Gemeinsam wollen wir weiterhin untersuchen, wie diese Regulation durch Interleukin-6, den Hauptmediator der Akut-Phase Reaktion, und durch immunsuppressive Glukokortikoide beeinflusst wird. Diese Arbeit basiert auf unserer Entdeckung, dass die Gene entzündlicher Zytokine oft hoch wirksame intragene RNA-Aktivatoren der Proteinkinase R (PKR) enthalten. Aktivierte PKR gehört zu den Kinasen, die den eukaryontischen Initiationsfaktors eIF2 α phosphorylieren und somit die Translation hemmen. Dieser Vorgang ist essentiell für die Etablierung einer vollständigen zellulären Stressantwort. So inhibiert zum Beispiel die IFN- γ mRNA ihre eigene Translation, in dem sie durch eine 5-proximale RNA Struktur eine lokale Aktivierung der PKR bewirkt. Desweiteren konnten wir zeigen, dass für ein effizientes Spleißen der TNF- α mRNA ein kurzes Element in der 3-UTR der TNF- α mRNA benötigt wird, welches ebenfalls PKR aktiviert. Die Aktivierung von PKR führt zur Phosphorylierung von eIF2 α , welche essentiell für das Spleißen der TNF- α mRNA ist. Dieser Mechanismus stellt eine bisher nicht beschriebene positive Regulation des mRNA Spleißens durch eIF2 α dar. Auch die Expression von SOCS3 wird im Rahmen der zellulären Stressreaktion durch PKR und eIF2 α -Phosphorylierung reguliert. Die Aktivierung von PKR induziert unter Bedingungen, welche die eIF2 α -Phosphorylierung induzieren, die Expression einer N-terminal verkürzten SOCS3-Isoform, delta N-SOCS3, die langlebiger als SOCS3 ist und somit als potenterer Inhibitor wirkt. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Glukokortikoide die IL-6-abhängige Geninduktion durch die Inhibierung der SOCS3 Expression verstärken, ohne jedoch

die SOCS3 Proteinstabilität oder die Menge bzw. die Stabilität der SOCS3-mRNA zu beeinflussen. Diese Beobachtungen deuten auf eine Repression der SOCS3 Translation hin. Wir fragen uns daher, ob die für die Synthese des stabileren delta N-SOCS3 notwendige PKR-Aktivierung durch intragene SOCS3 RNA-Aktivatoren erreicht wird und ob Glukokortikoide über eine Regulation der PKR-Aktivität und eIF-2a-Phosphorylierung Einfluss auf die SOCS3 Expression nehmen. Die Aktivierung von PKR und die Phosphorylierung von eIF2a kontrollieren somit die Expression von SOCS3 und TNF- α . Sowohl die Expression von SOCS3 als auch die Expression von TNF- α werden durch IL-6 und Glukokortikoide reguliert. Diese Beobachtungen bilden die Grundlage dieses Forschungsvorhabens. Die Ergebnisse dieser gemeinsamen Studien zu den biologischen Grundlagen der zellulären Stressantwort werden für das Verständnis entzündlicher Prozesse von Bedeutung sein.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2015 - 31.12.2017

Die Rolle der Serin/Threonin Kinase Ndr2 bei integrinvermittelter neuronaler Plastizität und Lernen

Integrinvermittelte Zelladhäsion und ihre Signale sind entscheidend für die Entwicklung und Plastizität des Zentralnervensystems. Insbesondere erweisen sich β 1-Integrine als bedeutend für die Langzeitpotenzierung im Hippokampus und für hippokampusabhängiges Lernen. Welche zellulären Mechanismen die Expression und Aktivierung von Integrinen an der neuronalen Zelloberfläche regulieren ist jedoch weitestgehend unverstanden. Wir haben kürzlich zeigen können, dass die Serin/Threonin Kinase Ndr2 den intrazellulären Transport von β 1-Integrin und seine Oberflächenexpression während der neuronalen Differenzierung kontrolliert. Als stressinduziertes Zielprotein des Hippo Signalwegs kontrolliert Ndr2 so das Wachstum und die Verzweigung von Dendriten in hippokampalen Neuronen. Die Generierung von Mausmutanten mit konstitutiver bzw. konditionaler Ablation des Ndr2 Gens hat uns nun in die Lage versetzt Ndr2/ β 1-Integrin Interaktionen auch *in vivo* zu untersuchen; unsere bisherigen Ergebnisse bestätigen die Kontrolle dendritischer Differenzierung im Hippokampus durch Ndr2 und weisen auf Störungen des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis in hippokampusabhängigen Paradigmen hin.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Projektbearbeiter: Dr. Monica Santos

Kooperationen: Afonso, Dr. Nuno, TechnoPhage; Charlet-Berguerand, Dr. Nicolas, IGBMC Illkirch; Martinat, Dr. Cecile, INSERM Desbrueres; Sobzak, Dr. Krzysztof, Adam Mickiewicz University Waswas, Poland; Willemsen, Prof. Rob, Erasmus Rotterdam, Niederlande

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.03.2015 - 28.02.2018

ERARE - Verbund: Präklinische Entwicklung therapeutischer Ansätze für Träger einer Prämutation im Fragilen X Gen (Drug FXSPreMut)

Das Gen für das Fragiles X Syndrom Mental Retardation Protein 1 (FMR1) zeigt sich bezüglich der Zahl an CGG Trinukleotiden in seiner 5 untranslatierten Region hochgradig polymorph. In der Normalpopulation finden sich zwischen 5 und 55 Wiederholungen von CGG. Im Fragilen X Syndrom führt eine Akkumulation von mehr als 200 Wiederholungen zu einer Geninaktivierung und mentaler Retardation. Träger einer FMR1 Prämutation wiederum tragen 55-200 Wiederholungen und ein erhöhtes Risiko am Fragilen X assoziierten Tremor / Ataxie Syndrom (FXTAS) zu erkranken. Bei FXTAS handelt es sich um eine spät einsetzende neurodegenerative Erkrankung, die sich in einer Entwicklung von Tremor, Ataxie, kognitiven Störungen und Demenz äußert und zu einem verfrühten Versterben Betroffener führen kann. Als Auslöser der Erkrankung gilt die Akkumulation toxischer RNA mit verlängertem CGG Wiederholungen im Zellkern. Die von dieser RNA gebildeten Aggregate assoziieren spezifische RNA-bindende Proteine und stören damit deren normale zelluläre Funktion, was schlussendlich zum Zelltod führt. Da die molekulare Ursache der Erkrankung (d.h. die veränderte FMR1 mRNA, die Akkumulation im Zellkern und die Sequestrierung spezifischer Proteine) gut definiert ist, bietet sich FXTAS für die Entwicklung genterapeutischer Strategien an. Die primären Ziele unseres Projektes sind dabei (1) die Bedeutung der Prämutation für die Entwicklung des Nervensystems und die Ausprägung von Symptomen bereits im Kindesalter zu definieren und (2) neue pharmakologische und molekulare Substanzen zu identifizieren die geeignet sind FXTAS und seine Symptome zu therapieren. Im Konsortium werden verschiedene *in vivo* und *in vitro* Modelle (Mausmutanten, induzierte pluripotente Stammzellen) der Erkrankung hierzu verwendet; eine spezifische Aufgabe dieses Teilprojektes liegt in der verhaltenspharmakologischen Validierung der vielversprechendsten Substanzen.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Charlet-Berguerand, Dr. Nicolas, IGBMC Illkirch; Hukema, Dr. Renate, Erasmus Medical Center Rotterdam

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.05.2013 - 30.04.2016

E-RARE-Verbund: Entwicklung therapeutischer Interventionen im Fragilen X assoziierten Tremor und Ataxie Syndrom (Cure-FXTAS)

Bei FXTAS handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung von Trägern einer Prämutation des FMR1 Gens, die sich in einer Entwicklung von Tremor, Ataxie und neuropsychologischen Störungen äußert. Sowohl das verursachende Gen, als auch der pathogener Auslösemechanismus (die Toxizität der gebildeten RNA) sind bekannt, daher stellt eine Entwicklung einer gezielten Gentherapie hier einen besonders vielversprechenden Ansatz dar. In diesem Projekt sollen hierfür die Grundlagen geschaffen werden; so sollen die kritischen Zeiträume in der Entstehung der Erkrankung und entsprechende therapeutische Zeitfenster identifiziert werden. Neue Therapeutika werden in transgenen Mausmodellen mit einer Überexpression von CGG-repeat RNA auf ihr Potential zur Verhinderung oder gar Behandlung der FXTAS getestet. So werden wir untersuchen inwieweit verhaltens- und neurobiologische Defizite, die durch die CGG repeats hervorgerufen werden gemindert oder revertiert werden können, wenn das CGG-enthaltende Transgen inaktiviert wird. Eine umfassende verhaltenspharmakologische Charakterisierung wird dazu an induzierbaren bigenen Mäusen durchgeführt, in denen die CGG99 RNA an verschiedenen Stellen der FXTAS Entwicklung an- oder abgeschaltet wird. Basierend hierauf wird zudem das therapeutische Potential akuter genetischer Interventionen in diesem Tiermodell untersucht.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Prof. Dr. Herbert Schwegler, Uni Magdeburg; Prof. Dr. Rüdiger Linke, Uni Magdeburg; Yanagawa, Prof. Dr. Yuchio, Gunma University, Maebashi, Japan

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.12.2015

Funktion GABAerger Interneurone des amygdalo- hippocampalen Systems in der Balance von aversiver Motivation und Verhaltensinhibition

Amygdalo-hippocampale Interaktionen sind entscheidend an der aversiven Motivation von Verhalten, z.B. im Rahmen aktiven Vermeidungslernens, aber auch an der aversiven Unterdrückung motivierten Verhaltens wie im Fall der klassischen Furchtkonditionierung beteiligt. Ziel dieses Teilprojektes ist es, die Bedeutung von spezifischen Subpopulationen lokaler GABAerger Interneurone in der Balancierung dieser Funktionen und ihre Einbettung in Dopamin-kontrollierte Motivationsnetzwerke aufzuklären. In vorangegangenen Arbeiten aus der ersten Förderperiode dieses Teilprojektes wurden die Rolle dieser Zellen bei der Entstehung synchronisierter Netzwerkaktivitäten im amygdalo-hippocampalen System und verschiedene hiervon vermittelte Aspekte der aversiven Konditionierung (Konsolidierung, Generalisierung, Extinktion, cue/context Balance) von uns beschrieben. Zudem konnten wir drei GABAerge Zellpopulationen identifizieren, die hierin essentielle Rollen spielen: (1) hiläre Somatostatin (SST) und Neuropeptid Y (NPY)-positiven Interneurone mit einer selektiven Aktivierung nach auditorischer Furchtkonditionierung, (2) parvalbuminerge Interneurone der basalen Amygdala als putative Kontrollpunkte für den hippocampalen Eingang und (3) GABAerge Projektionsneurone aus dem ventralen Hippokampus in die Amygdala. In der kommenden Förderperiode wollen wir zum einen die anatomische Anbindung dieser Zellpopulationen an das dopaminerg kontrollierte Motivationsnetzwerk (dopaminerge Afferenzen, sowie Beziehung zu Nucleus accumbens und medialen Präfrontalkortex) untersuchen. Hierzu werden wir in der bewährten Weise immunhistochemische, elektronenmikroskopische und Tracingmethoden in Mäusen mit transgen (Green Fluoreszent Protein, GFP) markierten Interneuronpopulationen verbinden. Mit etablierten molekularen Aktivitätsmarkern (z.B. cfos, phospho-Ser133CREB) werden wir darüber hinaus die Rekrutierung dieser Zellgruppen durch unterschiedlich saliente aktive und passive aversive Trainingsprotokolle bestimmen. Mit hochauflösender Genexpressionsanalyse (Laser Capture Mikrodisektion und quantitativer PCR, LC-qPCR) werden wir diese Interneuronpopulationen weiter molekular charakterisieren um so Ansatzpunkte für eine spezifische, auf dopaminerge und cholinerge Intervention mit pharmakologischen, genetischen (konditionale Mutanten) und lentiviralen (shRNA-vermittelter knock down) zu ermöglichen. Mit diesen Interventionsmethoden sollen schließlich die Bedeutung dieser Interneuronpopulationen für die genannten Paradigmen bestimmt und beteiligte intrazelluläre Mechanismen aufgeklärt werden. Das Teilprojekt kooperiert insbesondere im Hinblick auf molekulare und physiologische Analysen intensiv mit Projekten aus dem B Bereich sowie dem Z Projekt.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Prof. Dr. Klaus-Dieter Fischer

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.04.2011 - 31.03.2015

GABAerge Interneurone bei der Furchtkonditionierung: Rolle synaptischer GAD- Expression

Studien mit konstitutiven Nullmutanten haben belegen können, dass die synaptische Isoform des GABA-Syntheseenzym (GAD65) für verschiedene Aspekte der Informationsspeicherung im Rahmen der klassischen Furchtkonditionierung von Bedeutung ist. Diese umfassen die Saliengkodierung, die Generalisierung und die Extinktion konditionierter Furcht sowie die mit diesen Funktionen assoziierten Netzwerkaktivitäten im amygdalo-hippocampalen System. Ziele dieses Projektes sind (i) die genetische Identifizierung der für die genannten GAD65-Funktionen verantwortlichen GABAergen Interneurone und (ii) die Aufklärung der Synapsenspezifität dieser GAD-Funktionen. Dazu wird mithilfe lentiviraler Vektoren ein lokaler und Zelltyp-spezifischer *knock-down* bzw. *knock-out* von GAD65 und GAD67 in Subarealen der Amygdala und des Hippocampus durchgeführt. Es können sowohl Cre-exprimierende Lentiviren, die das geflochte GAD67-Gen ausschalten können, als auch shRNA-Konstrukte zum *knock-down* nach lokaler Applikation eingesetzt werden. Die Auswirkungen dieser Manipulation werden vergleichend zwischen der synaptischen (GAD65) und der nicht-synaptischen (GAD67) Isoform mit im Labor etablierten Verhaltenstests und molekular-biochemischen Methoden untersucht. Dazu ist u.a. geplant, vergleichende Trans- kriptomanalysen von diesen Interneuronen vorzunehmen (Kooperation innerhalb des Verbundprojektes).

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Gundelfinger, Dr. Eckart, Leibniz Institut Magdeburg; Heinze, Dr. Hans-Jochen, Magdeburg; Kreutz, Dr. Michael, Leibniz Institut Magdeburg; Ohl, Dr. Frank, Leibniz Institut Magdeburg; Seidenbecher, Dr. Constanze, Leibniz Institut Magdeburg

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.07.2015 - 30.06.2018

Monoaminergic IMPACT on Neuronal Circuits - a Leibniz Postdoctoral Network (LPN)

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) exprimierende Interneurone kontrollieren Erregbarkeit, Informationsverarbeitung und Plastizität, sowie die Generierung spezifischer Netzwerkaktivität im frontalen Kortex und mit diesem interagierender Strukturen. GABAerge Neurone lassen sich anhand ihrer Morphologie, elektrophysiologischer Eigenschaften und ihres Expressionsprofils in Subpopulationen einteilen. Zum Beispiel kontaktieren Somatostatin-positive Zellen bevorzugt die Dendriten der nachgeschalteten Zellen, während Parvalbumin-positive Neurone hauptsächlich auf deren Zellkörper projizieren. So kontrollieren diese Interneurone spezifische Aspekte des Informationsaufnahme und -verarbeitung an ihren Zielneuronen.

In diesen Projekt untersuchen wir die Funktion spezifischer GABAerger Subpopulationen in kognitiven Prozessen höherer Ordnung, insbesondere im Rahmen kognitiver Flexibilität und exekutiver Funktionen. Dazu bedienen wir uns verschiedener Lernparadigmen mit Aufgaben des Umkehrlernens und Strategiewechsels, sowie appetitiver und aversiver Lernaufgaben mit variierendem Schwierigkeitsgrad. Für das Erlernen dieser Aufgaben wird ein präzises Zusammenspiel des frontalem Kortex mit Hippocampus, Amygdala und Striatum benötigt. Unter Verwendung molekularer Marker und hochauflösender Genexpressionsanalysen werden wir regionale Aktivierungsmuster und adaptive lerninduzierte Veränderungen im GABAergen System untersuchen. Basierend auf diesen Befunden werden wir die relevanten Subpopulation mit Hilfe pharmakogenetischer Intervention gezielt manipulieren und die Konsequenzen einer Unterbrechung ihrer Ansteuerung durch das dopaminerge System beobachten. Wir erwarten so GABAerge Interneurone zu identifizieren, die die dopaminerge Modulation kognitiver Verarbeitung und der ihr zugrundeliegenden Netzwerkaktivität vermitteln.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Projektbearbeiter: Teuber

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.10.2013 - 31.03.2016

Proteindegradierung in Furchtgedächtnis und PTBS: Rolle der Ubiquitin Ligase Praja1

In diesem Promotionsprojekt werden Ubiquitinierungsmechanismen und ihre Bedeutung für die Differenzierung neuronaler Zellen, insbesondere das Dendritenwachstum untersucht. Die stressinduzierte Ubiquitinligase Praja1 und ihre Auswirkung auf Wachstumsfaktorsignale stehen dabei im Mittelpunkt des Interesses.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Prof. Dr. Gal Richter-Levin, Haifa Universität; Prof. Dr. Menahem Segal, Weizmann Institut Rehovot;

Prof. Dr. Uwe Heinemann, Charité Berlin

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.02.2010 - 31.01.2015

Role of the hippocampal GABA system in the development of post-traumatic stress symptoms

In diesem deutsch-israelischen Kooperationsprojekt werden am Tiermodell neuronale Mechanismen untersucht, die der posttraumatischen Belastungsstörung zugrunde liegen. Hierbei fokussiert sich das Projekt auf die Bedeutung GABAerger Interneurone im Hippokampus und untersucht deren Funktion und Veränderung infolge juveniler Stresserfahrung auf molekularer, physiologischer und Verhaltensebene. Dauerhafte Veränderungen GABAerger Inhibition in verschiedenen Subarealen des Hippokampus und ihre Auswirkungen auf die Netzwerkaktivitäten in dieser Struktur werden erarbeitet. Ziel unseres Kooperationsbeitrages ist dabei insbesondere die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Förderer: Haushalt; 01.01.2015 - 31.12.2016

Zelluläre Mechanismen integrin-vermittelter neuronaler Differenzierung

Integrin-vermittelte Zelladhäsion und damit verbundene Signalprozesse spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung und Funktion von neuronalen Strukturen wie Dendriten und Synapsen. In diesem Projekt werden Mechanismen und intrazelluläre Signalwege untersucht, die der Aktivierung von Integrinen im Rahmen der neuronalen Differenzierung zugrunde liegen. Insbesondere die Rolle der Serin/Threonin- Kinase Ndr2 (nuclear Dbf2-related 2), ihre Interaktion mit spezifischen zellulären Adaptorproteinkomplexen, sowie ihre Wirkung auf Integrin-assoziierte intrazelluläre Proteine wird dabei adressiert.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Förderer: Haushalt; 01.01.2012 - 30.04.2016

Aktives Vermeidungslernen bei jungen und adulten Mäusen: Verhaltensuntersuchungen und funktionelle Bildgebung (2-Fluorodeoxyglucose)

In diesem Projekt wird zum einen die Ontogenese von Negativem Feedback Lernen untersucht, zum Anderen wird der Frage nachgegangen, ob frühkindliche Lernerfahrungen die Lernleistung in späteren Lebensabschnitten beeinflussen. Wir postulieren, dass abhängig vom Zeitpunkt der frühkindlichen Lernerfahrung es entweder zu einer Verminderung (Lernblockade) oder zu einer Verbesserung der Lernleistung im Erwachsenenalter kommt. Das Projekt umfasst Verhaltensanalysen, sowie funktionelle Bildgebung zur Analyse lernspezifischer neuronaler Netzwerke.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Kooperationen: Goldschmidt, Dr. Jürgen, Leibniz Institut Magdeburg

Förderer: Haushalt; 01.12.2012 - 30.04.2016

Einfluss frühkindlicher Lern- und Erfahrungsprozesse auf den adulten Lernerfolg der Ratte unter Anwendung der in vivo SPECT-Methode.

Unter Anwendung des nicht-invasiven hochauflösenden Bildgebungsverfahrens *in vivo* SPECT soll eine Longitudinalstudie etabliert werden, um neuronale Veränderungen, ob kognitiv, emotional oder modulatorisch, im selben und frei beweglichen Tier während eines komplexen Lernparadigmas, dem aktiven Vermeidungslernen, zu untersuchen. Das Hauptziel ist dabei die spezifische Bedeutung unterschiedlicher neuronaler Netzwerke in verschiedenen Lernphasen (Acquisition, Retrieval) zu identifizieren. Zudem soll der Einfluss einer Vorerfahrung (frühkindliches Lerntraining) auf die Lernleistung und die Gehirnaktivierung im erwachsenen Tier untersucht werden.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Kooperationen: Feldman, Prof. Ruth, Bar-Ilan University, Israel

Förderer: Haushalt; 01.01.2015 - 31.03.2016

Paternal behavior and metabolic brain activity during fatherhood in Octodon degus

In diesem Projekt soll die spezifische Rolle des Vaters für die Entwicklung seiner Nachkommen untersucht werden. Das Projekt umfasst Verhaltensanalysen väterlichen Verhaltens sowie funktionelle Bildgebung zur Messung der Gehirnaktivität, um neuronale Schaltkreise zu identifizieren, die spezifisch mit väterlichen Verhaltensweisen assoziiert

sind.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Kooperationen: Braun, Prof. Dr. Katharina; Institut für Biologie; Brunner, Prof. Dr. Romuald, University Hospital of Heidelberg; Gündel, Prof. Dr. Harald, University Hospital Ulm; Herpertz, Prof. Dr. Sabine C., University Hospital of Heidelberg

Förderer: Haushalt; 01.02.2013 - 01.07.2016

Trauma-induced transgenerational epigenetic programming of modulatory transmitter systems

Frühkindliche traumatische Erfahrungen, wie z.B. Störungen der Mutter-Kind-Interaktion, sind assoziiert mit langfristigen, häufig sogar transgenerationalen Verhaltensstörungen. Epigenetische Veränderungen, welche das Genexpressionspotenzial bestimmter Gene in Interaktion mit Umweltfaktoren beeinflussen und somit neuronale Adaptionsprozesse steuern, werden als ursächliche Mechanismen der Entstehung dieser Störungen diskutiert. In einem tierexperimentellen Ansatz wird untersucht, welche epigenetischen Mechanismen, zu einer transgenerationalen Weitergabe von frühen Stresserfahrungen beitragen. Als Modell hierzu dient eine wiederholte Mutterseparation bei Mäusen. Unsere Arbeitshypothese postuliert, dass diese frühen Traumaerfahrungen zu regionsspezifischen Veränderungen von modulatorischen Transmitterezeptoren führen, die epigenetisch reguliert sind und auf die Nachkommen übertragen werden können.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Förderer: Bund; 01.06.2012 - 31.05.2015

Understanding and Breaking the Intergenerational Cycle of Abuse: Epigenetic mechanisms underlying perinatal stress (PNS)-induced transgenerational structural synaptic changes in prefronto-limbic-hypothalamic (PLH) circuits

A number of animal studies throughout the last decades, including ours, which induced chronic or repeated perinatal stress (e.g. maternal separation) to mimic human early childhood trauma and neglect, revealed that the maturation of neuronal pathways and socio-emotional behaviour is altered in these animals. So far, neither the brain functional, nor the epigenetic mechanisms underlying these trauma-induced neuronal and behavioural changes are understood and thus will be one focus of our project. Epigenetics is most commonly defined as the ensemble of heritable alterations in gene functions, that cannot be explained by changes in the DNA sequence itself. At the molecular level, epigenetic mechanisms are modifications of the DNA and histone proteins, the major constituents of chromatin. These mechanisms include direct modifications of the DNA, i.e. through DNA-methylation and specific modifications of histone proteins (i.e. acetylation, phosphorylation, methylation). Depending on the type of modification this can result in actively transcribed or silenced genes, and this strongly influences neuronal and synaptic development in the juvenile brain. There is increasing evidence that these changes affect higher cognitive functions and emotionality and that epigenetic factors mediate the relationship between early life experiences and the long-term behavioural outcome. The first focus of this project is to test the hypothesis that maternal care interferes with the functional maturation of prefronto-limbic-hypothalamic (PLH) pathways. Functionality of PLH pathways of traumatized animals will be assessed using functional imaging techniques (2-FDG, SPECT), which are established in our lab and which allow to monitor brain activity in awake, freely behaving animals. In direct correspondence to clinical projects of this network a modified version of an emotion recognition task used in the clinical studies will be applied as well as an acute stress challenge. Preliminary functional imaging experiments revealed that traumatized infant and preadolescent animals, display significantly reduced activation in prefrontal and limbic brain regions. The second focus will address the hypothesis that the brain functional and structural changes are induced by epigenetic alterations, evoked by changes in maternal care. First, DNA-methylation profiles on the promoters of 5-HTT and GR will be analyzed from samples of oral mucosa, which can be directly compared with the results of the clinical projects. In our lab we will search for histone modifications affecting other targets, including oxytocin, dopamine-receptors (DAR) and dopaminetransporters (DAT), egr-1 and arc/arg3.1.

Projektleiter: Dr. Anna Dittrich

Förderer: Haushalt; 01.01.2013 - 01.01.2018

Crosstalk zwischen IL-6 und Glucocorticoiden

Glukokortikoide (z.B. Cortisol) sind körpereigene Botenstoffe, die in Stresssituationen ausgeschüttet werden. Synthetische Glukokortikoide (z.B. Dexamethason) werden seit den 1950er Jahren zur Behandlung entzündlicher Krankheiten eingesetzt. Die genauen Mechanismen ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen sind jedoch bis heute nicht verstanden. Es ist bekannt, dass Glukokortikoide die IL-6-induzierte Expression von Akut-Phase Proteinen erhöhen. Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bode (Düsseldorf) konnten wir zeigen, dass dies unter anderem durch eine verstärkte JAK/STAT Signaltransduktion ausgelöst wird. Die Hyperaktivierung der JAK/STAT Signaltransduktion konnten wir durch eine reduzierte Expression des IL-6-induzierten *feed-back* Inhibitors SOCS3 erklären. Wir untersuchen die molekularen Ursachen dieses Prozesses, um zu zeigen, auf welcher Ebene der Proteinexpression die SOCS3 Synthese unterdrückt wird. Darüber hinaus studieren wir auch die molekularen Grundlagen des Wechselspiels zwischen glandulären Hormonen (Prostaglandin, Glucagon), sowie pro-inflammatorischen Zytokinen (z.B. Interleukin 1) und IL-6.

Projektleiter: Dr. Anna Dittrich

Förderer: Haushalt; 01.08.2012 - 01.08.2017

Funktionsdefinition der Proteintyrosinphosphatase SHP2

Die Proteintyrosinphosphatase SHP2 hat ambivalente Funktionen in der IL-6-induzierten Signaltransduktion. Zum einen inhibiert sie den JAK/STAT Signalweg, zum anderen fördert sie die Aktivierung der MAPK Kaskade. Beide Funktionen und ihr Zusammenspiel sind bis heute noch nicht vollständig verstanden. In einem interdisziplinären Projekt mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mönningmann (Bochum) konnten wir zeigen, dass SHP2 in der frühen IL-6-induzierten Signaltransduktion nicht als Negativregulator wirkt. Im Gegensatz dazu postulieren wir eine bisher nicht bekannte Funktion von SHP2 als Repressor einer Zytokin-unabhängiger Aktivität des JAK/STAT Signalweges, die z.B. in vielen proliferativen Krankheiten detektiert wird. Mutationen in SHP2 werden in Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern (Noonan-, LEOPARD-Syndrom und Leukämien) gefunden. Wir konnten zeigen, dass diese Mutationen in SHP2 die Interaktion von SHP2 mit anderen Molekülen verändert. Wir möchten verstehen, welchen Einfluss diese Mutationen und die daraus resultierenden veränderten Bindungseigenschaften auf die IL-6-induzierte Signaltransduktion haben. In weiteren Teilprojekten untersuchen wir, wie SHP2 zur IL-6-induzierten Aktivierung der MAPK Kaskade beiträgt und wie SHP2 und der *feed-back* inhibitor SOCS3 das Gleichgewicht zwischen JAK/STAT Signalweg und MAPK Kaskade steuern.

Projektleiter: Dr. Anna Dittrich

Kooperationen: Conaris Research Institute AG, Kiel; Prof. Dr. Jürgen Scheller, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Förderer: Bund; 01.09.2014 - 31.08.2017

InTraSig:Entwicklung einer personalisierten Anti-Entzündungstherapie zur Inhibition des Interleukin-6-Trans-Signalwegs

Das interdisziplinäre Projekt hat zum Ziel, einen systemischen Blick auf die komplexe Biologie des Zytokins Interleukin-6 (IL-6) zu entwickeln, welches als eines der wichtigsten Entzündungsmediatoren angesehen wird. IL-6 ist derzeit das Zielmolekül mehrerer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Zwei verschiedene Mechanismen der IL-6-Signaltransduktionsinitiation sind bekannt: das klassische Signalling" über membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R) und das Trans-Signalling über eine lösliche (soluble) Form des IL-6R (sIL-6R). Die bestehenden therapeutischen Ansätze blockieren beide IL-6-Wege. Unsere Kooperationspartner (Prof. Rose-John CAU Kiel und Prof. Scheller HHU Düsseldorf) haben entdeckt, dass das IL-6-Trans-Signalling für die pro-entzündlichen Aktivitäten von IL-6 verantwortlich ist, während das klassische Signalling für die Abwehr von Infektionen und für regenerative Prozessen benötigt wird. Es wurde daher ein Designerprotein (sgp130Fc), welches spezifisch das IL-6-

Trans-Signalling blockiert, ohne das klassische *Signalling* zu beeinflussen, entwickelt. Die klinische Erprobung einer optimierten sgp130Fc-Variante hat im Juni 2013 begonnen. Das Projekt InTraSig wird die Basis für das Design personalisierter, anti-entzündlicher Interventionsstrategien mittels sgp130Fc-Proteinen liefern. Hierzu werden Faktoren und Reaktionen identifiziert, die unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen kritisch für die spezifische Dynamik des IL-6-induzierten klassischen *Signallings* und des *Trans-Signallings* sind. Die Entschlüsselung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bedarf neuer experimenteller Ansätze und Modellierungswerkzeuge, sowie der Kombination von biologischen Experimenten, mathematischer Modellierung und modellbasierter Analyse durch den Lehrstuhl für Systemtheorie und Regelungstechnik der OvGU Magdeburg (Prof. Findeisen). Kritische Faktoren und Reaktionen werden als potentielle Biomarker experimentell verifiziert und dienen schließlich als Grundlage für das Design individualisierter therapeutischer Ansätze durch den industriellen Projektpartner CONARIS Research Institute AG.

Projektleiter: Dr. Anna Dittrich

Kooperationen: Prof. Dr. Raymond Kaempfer, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2014 - 31.08.2017

Kontrolle der entzündlichen Zytokinantwort durch Stress

Im Fokus dieses Projektes steht ein neues biologisches Konzept, welches der zellulären Stressantwort eine wichtige Rolle in der Regulation der Expression entzündungsrelevanter Zytokine zuspricht. In diesem Rahmen möchten wir erforschen, wie Stress die Expression des inflammatorischen Zytokins TNF- α und des vielseitigen Signaltransduktionsinhibitors SOCS3 reguliert. Gemeinsam wollen wir weiterhin untersuchen, wie diese Regulation durch Interleukin-6, den Hauptmediator der Akut-Phase Reaktion, und durch immunsuppressive Glukokortikoide beeinflusst wird. Diese Arbeit basiert auf unserer Entdeckung, dass die Gene entzündlicher Zytokine oft hoch wirksame intragene RNA-Aktivatoren der Proteinkinase R (PKR) enthalten. Aktivierte PKR gehört zu den Kinasen, die den eukaryontischen Initiationsfaktor eIF2 α phosphorylieren und somit die Translation hemmen. Dieser Vorgang ist essentiell für die Etablierung einer vollständigen zellulären Stressantwort. So inhibiert zum Beispiel die IFN- γ mRNA ihre eigene Translation, in dem sie durch eine 5-proximale RNA Struktur eine lokale Aktivierung der PKR bewirkt. Desweiteren konnten wir zeigen, dass für ein effizientes Spleißen der TNF- α mRNA ein kurzes Element in der 3-UTR der TNF- α mRNA benötigt wird, welches ebenfalls PKR aktiviert. Die Aktivierung von PKR führt zur Phosphorylierung von eIF2 α , welche essentiell für das Spleißen der TNF- α mRNA ist. Dieser Mechanismus stellt eine bisher nicht beschriebene positive Regulation des mRNA Spleißens durch eIF2 α dar. Auch die Expression von SOCS3 wird im Rahmen der zellulären Stressreaktion durch PKR und eIF2 α -Phosphorylierung reguliert. Die Aktivierung von PKR induziert unter Bedingungen, welche die eIF2 α -Phosphorylierung induzieren, die Expression einer N-terminal verkürzten SOCS3-Isoform, delta N-SOCS3, die langlebiger als SOCS3 ist und somit als potenterer Inhibitor wirkt. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Glukokortikoide die IL-6-abhängige Geninduktion durch die Inhibierung der SOCS3 Expression verstärken, ohne jedoch die SOCS3 Proteininstabilität oder die Menge bzw. die Stabilität der SOCS3-mRNA zu beeinflussen. Diese Beobachtungen deuten auf eine Repression der SOCS3 Translation hin. Wir fragen uns daher, ob die für die Synthese des stabileren delta N-SOCS3 notwendige PKR-Aktivierung durch intragene SOCS3 RNA-Aktivatoren erreicht wird und ob Glukokortikoide über eine Regulation der PKR-Aktivität und eIF-2 α -Phosphorylierung Einfluss auf die SOCS3 Expression nehmen. Die Aktivierung von PKR und die Phosphorylierung von eIF2 α kontrollieren somit die Expression von SOCS3 und TNF- α . Sowohl die Expression von SOCS3 als auch die Expression von TNF- α werden durch IL-6 und Glukokortikoide reguliert. Diese Beobachtungen bilden die Grundlage dieses Forschungsvorhabens. Die Ergebnisse dieser gemeinsamen Studien zu den biologischen Grundlagen der zellulären Stressantwort werden für das Verständnis entzündlicher Prozesse von Bedeutung sein.

7. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

8. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Bangel, Fabian; Yamada, Kazuo; Arai, Makoto; Iwayama, Yoshimi; Balan, Shabeesh; Toyota, Tomoko; Iwata, Yasuhide; Suzuki, Katsuaki; Kikuchi, Mitsuru; Hashimoto, Tasuku; Kanahara, Nobuhisa; Mori, Norio; Itokawa, Masanari; Stork, Oliver; Yoshikawa, Takeo

Genetic analysis of the glyoxalase system in schizophrenia

In: Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry: an international research, review, and news journal.

- Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 59.2015, S. 105-110;

[Imp.fact.: 4,025]

Bock, Jörg; Wainstock, Tamar; Braun, Anna Katharina; Segal, Menahem

Stress in utero - prenatal programming of brain plasticity and cognition

In: Biological psychiatry: a journal of psychiatric neuroscience; a publication of the Society of Biological Psychiatry.

- Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.036>;

[Imp.fact.: 9,472]

Brisch, Ralf; Bielau, Hendrik; Saniotis, Arthur; Wolf, Rainer; Bogerts, Bernhard; Krell, Dieter; Steiner, Johann; Braun,

Katharina; Krzyzanowska, Marta; Krzyzanowski, Maciej; Jankowski, Zbigniew; Kaliszan, Michał Bernstein, Hans-Gert; Gos, Tomasz

Calretinin and parvalbumin in schizophrenia and affective disorders - a mini-review, a perspective on the evolutionary role of calretinin in schizophrenia, and a preliminary post-mortem study of calretinin in the septal nuclei

In: Frontiers in cellular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr. 393, insges. 13 S.; [Imp.fact.: 4,289]

Çal kan, Gürsel; Albrecht, Anne; Hollnagel, Jan O.; Rösler, Anton; Richter-Levin, Gal; Heinemann, Uwe; Stork, Oliver

Long-term changes in the CA3 associative network of fear-conditioned mice

In: Stress: the international journal on the biology of stress. - Abingdon: Taylor & Francis Group, Bd. 18.2015, 2, S. 188-197;

[Imp.fact.: 2,715]

Camats Perna, Judith; Wotjak, Carsten T.; Stork, Oliver; Engelmann, Mario

Timing of presentation and nature of stimuli determine retroactive interference with social recognition memory in mice

In: Physiology & behavior: official journal of the International Behavioral Neuroscience Society. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 143.2015, S. 10-14;

[Imp.fact.: 2,976]

Dittrich, Anna; Hessenkemper, Wiebke; Schaper, Fred

Systems biology of IL-6, IL-12 family cytokines

In: Cytokine & growth factor reviews. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 26.2015, 5, S. 595-602;

[Imp.fact.: 5,357]

Gruber, D.; Gilling, K. E.; Albrecht, A.; Bartsch, J. C.; Çali kan, G.; Richter-Levin, G.; Stork, Oliver; Heinemann, U.; Behr, J.
5-HT receptor-mediated modulation of granule cell inhibition after juvenile stress recovers after a second exposure to adult stress

In: Neuroscience: an international journal under the editorial direction of IBRO. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 293.2015, S. 67-79;

[Imp.fact.: 3,357]

Knape, C.; Wetzel, Wolfram; Peters, Brigitte; Ohi, Frank W.; Becker, Axel

Electrical stimulation of the nucleus accumbens shell reduces voluntary ethanol consumption in bulbectomized rats

In: Journal of alcoholism & drug dependence. - Foster City, CA: OMICS Group; Bd. 3.2015, 3, art.-Nr. 1000210, insges. 7 S.;

[Imp.fact.: 1,510]

Krzy anowska, Marta; Steiner, Johann; Brisch, Ralf; Mawrin, Christian; Busse, Stefan; Braun, Katharina; Jankowski, Zbigniew; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Gos, Tomasz

Ribosomal DNA transcription in dorsal raphe nucleus neurons is increased in residual schizophrenia compared to depressed patients with affective disorders

In: Psychiatry research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 230.2015, 2, S. 233-241;

[Imp.fact.: 2,467]

Krzy anowska, Marta; Steiner, Johann; Brisch, Ralf; Mawrin, Christian; Busse, Stefan; Braun, Katharina; Jankowski, Zbigniew; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Gos, Tomasz

Ribosomal DNA transcription in the dorsal raphe nucleus is increased in residual but not in paranoid schizophrenia

In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 264.2014, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 3,355]

Kunzler, Jan; Braun, Anna Katharina; Bock, Jörg

Early life stress and sex-specific sensitivity of the catecholaminergic systems in prefrontal and limbic regions of Octodon degus

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 220.2015, 2, S. 861-868;

[Imp.fact.: 5,618]

Lübke mann, Robert; Eberhardt, Judith; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Janitzky, Kathrin; Nullmeier, Sven; Stork, Oliver;

Schwegler, Herbert; Linke, Rüdiger

Identification and characterization of GABAergic projection neurons from ventral hippocampus to amygdala
In: Brain Sciences. - Basel: MDPI AG, Bd. 5.2015, 3, S. 299-317;

Melzer, Nico; Budde, Thomas; Stork, Oliver; Meuth, Sven G.

Limbic encephalitis - potential impact of adaptive autoimmune inflammation on neuronal circuits of the amygdala
In: Frontiers in neurology. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Vol. 6.2015, Art. 171, insgesamt 10 S.;

Meyer, Arne F.; Diepenbrock, Jan-Philipp; Ohi, Frank; Anemüller, Jörn

Fast and robust estimation of spectro-temporal receptive fields using stochastic approximations
In: Journal of neuroscience methods. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 246.2015, S. 119-133; 10.1016/j.jneumeth.2015.02.009;
[Imp.fact.: 1,959]

Müller, Iris; Çalı kan, Gürsel; Stork, Oliver

The GAD65 knock out mouse - a model for GABAergic processes in fear- and stress-induced psychopathology
In: Genes, brain and behavior: official journal of IBANGS - International Behavioural and Neural Genetics Society.
- Copenhagen [u.a.]: Blackwell Munksgaard, Bd. 14.2015, 1, S. 37-45;
[Imp.fact.: 3,661]

Niewalda, Thomas; Michels, Birgit; Jungnickel, Roswitha; Diegelmann, Sören; Kleber, Jörg; Kähne, Thilo; Gerber, Bertram

Synapsin determines memory strength after punishment- and relief-learning
In: The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. - Washington, DC: Soc, Bd. 35.2015, 19, S. 7487-7502;
[Imp.fact.: 6,344]

Ohi, Frank

Role of cortical neurodynamics for understanding the neural basis of motivated behavior - lessons from auditory category learning
In: Current opinion in neurobiology. - Philadelphia, Pa: Current Biology, Bd. 31.2015, S. 88-94;
[Imp.fact.: 6,765]

Pastukhov, Alexander

Perception and the strongest sensory memory trace of multi-stable displays both form shortly after the stimulus onset
In: Attention, perception, & psychophysics: AP&P. - New York, NY: Springer, 2015; <http://dx.doi.org/10.3758/s13414-015-1004-4>;

Pastukhov, Alexander; Vivian-Griffiths, Solveiga; Braun, Jochen

Transformation priming helps to disambiguate sudden changes of sensory inputs
In: Vision research: an international journal for functional aspects of vision. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 116.2015, S. 36-44;
[Imp.fact.: 1,815]

Psotta, Laura; Rockahr, Carolin; Gruss, Michael; Kirches, Elmar; Braun, Katharina; Lessmann, Volkmar; Bock, Jörg; Endres, Thomas

Impact of an additional chronic BDNF reduction on learning performance in an Alzheimer mouse model
In: Frontiers in behavioral neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr.58, insges. 10 S. ;
[Imp.fact.: 3,270]

Rätzel, Viktoria; Marwan, Wolfgang

Gene expression kinetics in individual plasmodial cells reveal alternative programs of differential regulation during commitment and differentiation
In: Development, growth & differentiation: official journal of the Japanese Society of Developmental Biologists. - Oxford

[u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 57.2015, 5, S. 408-420;
[Imp.fact.: 2,420]

Rose-John, Stefan; Scheller, Jürgen; Schaper, Fred

"Family reunion" - a structured view on the composition of the receptor complexes of interleukin-6-type and interleukin-12-type cytokines

In: Cytokine & growth factor reviews. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 26.2015, 5, S. 471-474;
[Imp.fact.: 5,357]

Sandhu, K. V.; Yanagawa, Y.; Stork, Oliver

Transcriptional regulation of glutamic acid decarboxylase in the male mouse amygdala by dietary phyto-oestrogens

In: Journal of neuroendocrinology: the official journal of the European Neuroendocrine Association and the British Neuroendocrine Group. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 27.2015, 4, S. 285-292;
[Imp.fact.: 3,138]

Santos, Mónica Joana; D'Amico, Davide; Dierssen, Mara

From neural to genetic substrates of panic disorder: Insights from human and mouse studies

In: European journal of pharmacology: EJP. - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 759.2015, S. 127-141;

Sase, Sunetra; Sase, Ajinkya; Sialana, Fernando J.; Gröger, Marion; Bennett, Keiryn L.; Stork, Oliver; Lubec, Gert; Li, Lin

Individual phases of contextual fear conditioning differentially modulate dorsal and ventral hippocampal GluA1-3, GluN1-containing receptor complexes and subunits

In: Hippocampus. - New York, NY [u.a.]: Wiley, Bd. 25.2015, 12, S. 1501-1516;
[Imp.fact.: 4,162]

Sase, Sunetra; Stork, Oliver; Lubec, Gert; Li, Lin

Contextual fear conditioning modulates hippocampal AMPA-, GluN1- and serotonin receptor 5-HT1A-containing receptor complexes

In: Behavioural brain research. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 278.2015, S. 44-54;
[Imp.fact.: 3,391]

Schaper, Fred; Rose-John, Stefan

Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade

In: Cytokine & growth factor reviews. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 26.2015, 5, S. 475-487;
[Imp.fact.: 5,357]

Schleyer, Michael; Reid, Samuel F.; Pamir, Evren; Saumweber, Timo; Paisios, Emmanouil; Davies, Alexander; Gerber, Bertram; Louis, Matthieu

The impact of odor-reward memory on chemotaxis in larval Drosophila

In: Learning & memory. - Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Bd. 22.2015, 5, S. 267-277;
[Imp.fact.: 4,375]

Shanmugasundaram, Bharanidharan; Korz, Volker; Fendt, Markus; Braun, Katharina; Lubec, Gert

Differential effects of wake promoting drug modafinil in aversive learning paradigms

In: Frontiers in behavioral neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr. 220, insges. 9 S.;
[Imp.fact.: 3,270]

Sharvit, Adva; Segal, Menahem; Kehat, Orli; Stork, Oliver; Richter-Levin, Gal

Differential modulation of synaptic plasticity and local circuit activity in the dentate gyrus and CA1 regions of the rat hippocampus by corticosterone

In: Stress: the international journal on the biology of stress. - Abingdon: Taylor & Francis Group, Bd. 18.2015, 3, S. 319-327;
[Imp.fact.: 2,715]

Stork, Oliver; Pape, Hans-Christian

Fear memory and the amygdala - Insights from a molecular perspective
In: Cell & tissue research. - Berlin: Springer, Bd. 310.2015, 3, S. 271-277;
[Imp.fact.: 3,565]

Subramaniyan, Saraswathi; Hajali, Vahid; Scherf, Thomas; Sase, Sunetra Jitkar; Sialana, Fernando J.; Gröger, Marion; Bennett, Keiryn L.; Pollak, Arnold; Li, Lin; Korz, Volker; Lubec, Gert
Hippocampal receptor complexes paralleling LTP reinforcement in the spatial memory holeboard test in the rat
In: Behavioural brain research. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 283.2015, S. 162-174;
[Imp.fact.: 3,391]

Tziridis, Konstantin; Ahlf, Sönke; Jeschke, Marcus; Happel, Max; Ohl, Frank; Schulze, Holger
Noise trauma induced neural plasticity throughout the auditory system of Mongolian Gerbils - differences between tinnitus developing and non-developing animals
In: Frontiers in neurology. - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 6.2015, 22;

Wanger, Tim; Wetzel, Wolfram; Scheich, Henning; Ohl, Frank W.; Goldschmidt, Jürgen
Spatial patterns of neuronal activity in rat cerebral cortex during non-rapid eye movement sleep
In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 220.2015, 6, S. 3469-3484;
[Imp.fact.: 5,618]

Wolf, Alexandra; Eulenfeld, René; Bongartz, Hannes; Hessenkemper, Wiebke; Simister, Philip C.; Lievens, Sam; Tavernier, Jan; Feller, Stephan M.; Schaper, Fred
MAPK-induced Gab1 translocation to the plasma membrane depends on a regulated intramolecular switch
In: Cellular signalling. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 27.2014, 2, S. 340-352, 2015;
[Imp.fact.: 4,471]

Nicht begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Brunner, Romuald; Reichl, Corinna; Bempohl, Felix; Bertsch, Katja; Bock, Jörg; Bödeker, Katja; Firk, Christine; Fuchs, Anna; Führer, Daniel; Gröger, Nicole; Heinz, Andreas; Herpertz-Dahlmann, Beate; Herpertz, Sabine C.; Dahmen, Brigitte; Hindi Attar, Catherine; Kluczniok, Dorothea; Konrad, Kerstin; Lehmkuhl, Ulrike; Möhler, Eva; Neukel, Corinne; Reck, Corinna; Resch, Franz; Rether, Kathy; Zietlow, Anna-Lena; Ziegenhain, Ute; Schury, Katharina; Karabatsiakos, Alexander; Braun, Anna Katharina; Gündel, Harald; Kindler, Heinz; Buchheim, Anna; Meysen, Thomas; Kolassa, Iris-Tatjana; Fegert, Jörg M.
Mechanismen der generationsübergreifenden Transmission belastender Kindheitserfahrungen - theoretischer Hintergrund, Forschungsdesigns und erste Ergebnisse zweier multizentrischer Studien in Deutschland
In: Trauma & Gewalt: Forschung und Praxisfelder. - Stuttgart: Klett-Cotta, Bd. 9.2015, 2, S. 0134-0147;

Buchbeiträge

Blätke, Mary Ann; Heiner, Monika; Marwan, Wolfgang
BioModel engineering with Petri nets
In: Algebraic and discrete mathematical methods for modern biology. - London, UK: Academic Press, S. 141-192, 2015;

Blätke, Mary Ann; Rohr, Christian
A coloured Petri net approach for spatial Biomodel Engineering based on the modular model composition framework Biomodelkit
In: CEUR workshop proceedings. - Aachen: RWTH, Bd. 1373.2015, S. 37-54;

Deckert, Martin; Lippert, Michael; Kentaroh, Takagaki; Brose, Andreas; Ohl, Frank; Schmidt, Bertram
Design, Fabrikation und Packaging 3D-fägiger, epikortikaler Mikroelektrodenarrays für die Elektrokortikografie
In: Smart, effizient, mobil: 12. Magdeburger Maschinenbau-Tage; 30. September und 1. Oktober 2015. - Magdeburg: Univ., insges. 12 S.;

Habilitationen

Budinger, Eike; Ohl, Frank W. [Gutachter]

Anatomie der neuronalen Verbindungen des Hörkortex zur Verarbeitung von multisensorischen Informationen und zur Gedächtnisbildung

In: Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Habil.-Schr., 2015; 18 S.: graph. Darst.;

Dissertationen

Kohrs, Christin; Ohl, Frank W. [Gutachter]

Kernspintomographische Untersuchung zur Bedeutung von Rückmeldungen in der Mensch-Computer-Interaktion.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2015; IV, 131 Bl.: graph. Darst.;

Peschel, Britta; Reichl, Udo [Gutachter]; Marwan, Wolfgang [Gutachter]

Infection dynamics and virus-induced apoptosis in influenza virus A infected adherent and suspension MDCK cells.

- Zugl.: Magdeburg, Univ., Fak. für Verfahrens- und Systemtechnik, Diss., 2015; Aachen: Shaker; VI, 180 S.: III., graph. Darst.; 21 cm, 291 g - (Forschungsberichte aus dem Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme; 44), ISBN 978-3-8440-3738-8;

Saldeitis, Katja; Ohl, Frank [Gutachter]

Thalamacortical and corticothalamic interactions of the auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2015; VIII, 154, XXXVIII Bl.: graph. Darst.;

Teuber, Jan; Seidenbecher, Constanze [Gutachter]

The E3 ubiquitin ligase Praja1 inhibits the development of a neuronal phenotype in PC12 cells. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2015; 96 Bl.: III., graph. Darst.;