



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2018

Institut für Physiologie

INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 49 (0)391 67 15885; Fax 49 (0)391 67 15819
iphy@medizin.uni-magdeburg.de
www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/iphy

1. Leitung

Prof. Dr. rer.nat. Volkmar Leßmann

2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. rer. nat. Volkmar Leßmann
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Voigt
Prof. Dr. rer. nat. Ralf Mohrmann

3. Forschungsprofil

Schwerpunkte des Institut für Physiologie

- Untersuchung der zellulären Grundlagen für Lern- und Gedächtnisprozesse in Hippocampus, Neocortex und Amygdala von Ratten und Mäusen
- Funktion neurotropher Peptide (z.B. BDNF) für die Entwicklung und Regulation der Stärke der synaptischen Übertragung
- Bedeutung des neurotrophen Faktors BDNF bei Morbus Alzheimer und andere Formen der Demenz
- Untersuchung der molekularen Mechanismen der Sekretion von Neuropeptiden
- Kombination von molekularbiologischen, elektrophysiologischen, verhaltensphysiologischen und bildgebenden Verfahren auf dem Niveau kultivierter neuronaler Netzwerke und intakter Hirnschnittpräparate
- Untersuchungen zur RNA-Interferenz in Neuronen: siRNA- und miRNA-vermittelter knockdown neuronenspezifischer Gene in kultivierten Neuronen
- Untersuchung der molekularen Grundlagen für die Selbstorganisation sich entwickelnder synaptischer Netzwerke

4. Serviceangebot

- BDNF-Proteinbestimmungen (ELISA-Messungen) in Blut und Gewebe aus humanen und tierischen Proben
- PCR-Bestimmung des Val66Met BDNF Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP)
- Elektrophysiologische Charakterisierung genetischer Maus-Modelle

5. Methodik

- Intra- und extrazelluläre elektrophysiologische Methoden
- Patch-Clamp-Techniken
- Golgi-Cox-Färbungen synaptischer Spines
- Hochauflösende Epifluoreszenz-Mikroskopie
- Konfokal-Mikroskopie (Zeiss LSM 780)

- 2-Photonen-Laserscan-Mikroskopie
- Mikrostimulation, Mikroinjektion, Mikroiontophorese
- Intrazelluläre Färbungen, Tracing-Techniken
- Immunocytochemie, Histochemie
- Verschiedene lichtmikroskopische Kontrastierungsverfahren
- Proteinbiochemie (Western Blots)
- Molekularbiologie (PCR, Konstruktion von Expressionsplasmiden)
- Real-time PCR
- Neuronale Zellkulturen (dissoziierte Neurone); sekundäre Zelllinien
- Akute Hirnschnittpräparate
- Organotypische Hirnschnittkulturen
- Verschiedene Transfektionsverfahren (z.B. Einzelzell-Elektroporation)
- Verschiedene verhaltensphysiologische Methoden (z.B. Konditionierung, Water-maze)
- Stereotaktische Injektionen

6. Kooperationen

- Dr. Helene Marie (CNRS Valbonne, Frankreich)
- Prof. Dr. Beat Lutz (Johannes-Gutenberg Universität Mainz)
- Prof. Dr. Clive Bramham (Univ. Bergen, Norwegen)
- Prof. Dr. Eero Castren (Univ. Helsinki, Finnland)
- Prof. Dr. Elena Cattaneo (Univ. Mailand, Italien)
- Prof. Dr. Frederic Saudou (Grenoble Institute of Neuroscience, Frankreich)
- Prof. Dr. Heiko Luhmann (Johannes-Gutenberg Universität Mainz)

7. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Förderer: EU - ERA Net, Joint Programm - 01.04.2016 - 30.09.2019

CircProt: Synaptic circuit protection in AD and HD: BDNF/TrkB and Arc signaling as rescue factors

Regulation of synaptic plasticity by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is crucial for brain function, as it pilots adaptive changes in neural networks. Pathological changes in BDNF availability and tropomyosine related kinase (TrkB) signaling are therefore among the most relevant pathomechanisms in neurodegenerative disorders (NDs). **Huntington's disease (HD)** and **Alzheimer's disease (AD)** are both strongly associated with BDNF related impairments. While BDNF is recognized as an endogenous protective factor in both diseases, the development of therapeutic strategies has been hampered by the lack of knowledge on **BDNF transport and release**, and on **BDNF/TrkB downstream signaling networks** in NDs. Members of this multidisciplinary research consortium have recently discovered key complex molecular controls of major importance for therapeutics, including the immediate early protein **Arc, as a master hub** for functional and structural synaptic plasticity. Building on these breakthroughs, we propose that BDNF/TrkB signaling via Arc function is key for the management and **treatment of synaptic dysfunction and neuronal degeneration in AD and HD**. This project will identify novel combinatorial and synergistic strategies to alleviate AD and HD related impairments based on regulation of TrkB and its downstream signaling cascades. As an important upstream regulator, mobilization of endogenous BDNF synthesis and its transport will be given additional emphasis. Key protective factors are activation of neuronal burst firing in brain areas affected by the disease combined with physical exercise, and application of drugs that enhance BDNF expression (fingolimod) or BDNF vesicle transport (tubastatin and cysteamine). Advanced molecular imaging, synapse electrophysiology, biochemistry, and behavioral testing combined with realistic neural network modeling, will be used to **determine optimal therapeutic strategies**. This highly innovative research approach aims to harness the well-recognized therapeutic potential of BDNF, with potentially enormous benefit to people afflicted by NDs. The parallel analysis of AD and HD associated synaptic circuit dysfunctions and its drug-induced rescue will help us to identify common and divergent cellular pathways. Furthermore, knowledge of brain area-specific mechanisms and drug effects will enable us to target most specifically the different NDs with reduced side effects. By combining advanced molecular and electrophysiological studies of drug-induced improved synaptic plasticity with computational modeling of restored synaptic circuits, we expect to elucidate novel therapeutic mechanisms downstream of BDNF/TrkB signaling, with clear benefit for the treatment of AD and HD.

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Projektbearbeitung: Dr. Thomas Endres, Dr. Susanne Meis
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

Synaptic plasticity mechanisms regulating fear memory and fear extinction learning (Mechanismen synaptischer Plastizität bei Furchtlernen und Furchtextinktion)

Die Langzeitpotenzierung (LTP) ist ein anerkanntes zelluläres Modell für die Speicherung von Gedächtnisinhalten und für Lernvorgänge. In der lateralen Amygdala (LA) korreliert die LTP der thalamischen Eingänge mit aversivem Verhalten (Angstkonditionierung). Die Expression von BDNF in der LA scheint für eine erfolgreiche Angstkonditionierung essentiell zu sein.

Unsere Vorarbeiten zeigen, daß die synaptische BDNF-Sekretion durch dieselben intrazellulären Signalkaskaden reguliert wird, die im Hippocampus und Neocortex die LTP kontrollieren. Unsere methodischen Vorarbeiten lassen erkennen, daß die BDNF-Ausschüttung auf dem Niveau einzelner Zellen in Hirnschnitten detektiert, und manipuliert werden kann.

In diesem SFB-Teilprojekt sollen folgende Fragen geklärt werden:

- a) Mechanismen der Sekretion von BDNF an den glutamatergen Synapsen zwischen Thalamus und lateraler Amygdala
- b) Elektrophysiologische Untersuchungen der BDNF-abhängigen synaptischen Plastizität an diesen Synapsen
- c) Untersuchung der Furchtkonditionierung im Zusammenhang mit dem synaptischen BDNF-Stoffwechsel

Wir planen elektrophysiologische Experimente an Hirnschnitten der Amygdala von Ratten und Mäusen. Durch

gleichzeitige Visualisierung der synaptischen BDNF-Sekretion mittels konfokalem Imaging von BDNF-GFP, möchten wir einen Zusammenhang zwischen BDNF-Ausschüttung (Vesikelfusion) und daraus resultierenden synaptischen Modifikationen (BDNF/TRPC-abhängige Ströme, LTP) aufzeigen. Durch getrennte Manipulation der BDNF-Expression in prä- bzw. postsynaptischen Neuronen möchten wir die LTP-Mechanismen (prä- vs. postsynaptischer TrkB, Einbau neuer AMPA-Rezeptoren) an der Thalamus-LA-Synapse klären. Durch Reduktion von BDNF in der LA in vivo (knockdown von BDNF, Überexpression inhibitorischer TrkB.T1-Rezeptoren) mit anschließender Furchtkonditionierung möchten wir klären, ob BDNF-Signalwege für dieses aversive Lernen essentiell sind.

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.09.2017 - 31.12.2021

ABINEP M2-project 1: Cellular mechanisms of Dopamine and BDNF-Dependent regulation of timing-dependent LTP in CA1 pyramidal neurons

Die hier beantragte ESF-geförderte internationale OVGU-Graduierten- schule (ESF-GS) *Analyse, Bildung und Modellierung neuronaler und entzündungsbe- dingter Prozesse*(ABINEP) soll die Ausbildung internationaler Pro- movierender in den be- sonders forschungsstarken Profillinien der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke- Universität (OVGU) unterstützen und ausbauen. Die durch diese ESF-GS geförderten OVGU-Profillinien sind die Zentren für Neurowissenschaften (CBBS) und für die Dynami- schen Systeme (CDS, einschließlich Immunologie/Molekulare Medizin der Entzündung). Die ESF-GS umfasst 4 thematische Module mit insgesamt 21 Stipendiaten, die den o.g. Schwerpunkten z.T. parallel zugeordnet sind und die organisatorisch unter dem zentralen Dach der ABINEP ESF-GS zusammengefasst werden sollen. Jedes der 4 thematischen Mo- dule wird mit 5-6 Stipendiaten ausgestattet. Die **Module**, die Zuordnung der Anzahl der Stipendien und die durch sie unterstützten OVGU-Forschungsstrukturen sind unten aufgeführt. Weiterhin sind die inhaltlich eingebundenen außeruniversitären Partner benannt:

- 1. Neuroinflammation (5; CBBS, CDS, OVGU, FME, LIN, DZNE)
- 2. Modellierung neuronaler Netzwerke (5; CBBS, OVGU, FME, LIN, DZNE)
- 3. Immunoseneszenz (6; CDS, FME, HZI)
- 4. Bildung menschlicher Hirnfunktionen (5; CBBS, OVGU, FME, LIN, DZNE)

Die CBBS-assozierten Module weisen eine starke Vernetzung mit den Ingenieur- wissenschaften (v.a. dem Transferschwerpunkt Medizintechnik) auf, die über eine unab- hängig beantragte eigene ESF-GS (MEMoRIAL) gefördert werden sollen. Eine enge Koope- ration zwischen diesen beiden ESF-GS ist geplant, um Synergien sowohl in der Ausbildung der Stipendiaten als auch für innovative neue Forschungsansätze in Zusammenarbeit mit dem Transferschwerpunkt Medizintechnik der OVGU und dem Landesprojekt Autonomie im Alter zu erreichen. Insgesamt fördert die ESF-GS ABINEP die Internationalisierung der anerkannten exzellenten medizinischen Forschung der OVGU.

Projektleitung: Dr. Elke Edelmann
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.03.2017 - 29.02.2020

CBBS-NeuroNetwork: Promoting memory by behavioral tagging: from cellular function towards application in humans

In unserem CBBS-NeuroNetwork (EFRE) werden wir untersuchen, wie neue Eindrücke und die dadurch aktivierten Signalstoffe Lernvorgänge in Tieren und Menschen verbessern können. Dieser als "Behavioral tagging" bezeichnete Prozess wird als bedeutsame Grundlage für Lernen und Gedächtnisbildung beschrieben. Bislang sind die Mechanismen von "Behavioral tagging" jedoch noch nicht genau untersucht und verstanden. Mittels des Einsatzes von verschiedenen Methoden, z.B. Elektrophysiologie, Pharmakologie und Verhaltensexperimenten, untersuchen wir "Behavioral tagging" und dessen zeitlichen Sensitivität auf zellulärer und systemischer Ebene

in Tieren und Menschen. Wir beschäftigen uns dabei schwerpunktmäßig mit der Rolle der Signalstoffe Dopamin und Noradrenalin. Diese Neurotransmitter sind an der Verrechnung von neuen Eindrücken oder Umgebungen im Gehirn beteiligt und sollen auf ihre Rolle im "Behavioral tagging" Prozess untersucht werden. Außerdem werden wir in unserem CBBS-NeuroNetwork Kinder und Jugendliche mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) untersuchen, die durch eine geringere Verfügbarkeit von Dopamin und Noradrenalin in ihrer Gedächtnisbildung beeinträchtigt sind. Mit diesem translationalen Ansatz wird es uns möglich sein, Lernstrategien zu entwickeln, die sowohl bei gesunden Probanden als auch bei lernbeeinträchtigten Personen zu einer verbesserten Lernleistung führen.

Projektleitung:

Dr. Elke Edelmann

Förderer:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.04.2017 - 30.03.2020

Die Regulation der Spike timing-dependent (STD) Plastizität im Hippocampus durch endogenes Dopamin und BDNF: Synergismus oder unabhängige Mechanismen?

Eine unbeeinträchtigte Lern- und Gedächtnisfunktion ist wichtig für ein normales Verhalten eines Individuums. Aus diesem Grund möchten Neurowissenschaftler die Gehirnfunktionen verstehen. Sie fokussieren sich daher oft auf die Untersuchung der zugrundeliegenden zellulären Prozesse. Langzeitpotenzierung (LTP) oder Langzeitdepression (LTD) gelten als zelluläre Korrelate von Gedächtnisfunktionen, wobei eine langanhaltende Veränderung der synaptischen Übertragung zwischen synaptisch verbundenen Neuronen entweder durch Verstärkung (d.h. LTP) oder Abschwächung (d.h. LTD) erfolgt. Jedoch ist zusätzlich zu dieser synaptischen Plastizität auch noch eine zeitgleich eintretende, kompensatorisch wirksame homöostatische Plastizität notwendig, die das Gehirn vor dauerhafter Übererregung oder Nicht-Erregung schützt. Der Hippocampus (HIP) und dessen CA1-Region sind in vielen Lern- und Gedächtnisleistungen involviert. In den vorgeschlagenen Experimenten unseres Antrags werden wir diese zellulären Vorgänge mit einem physiologisch relevanten Plastizitätsprotokoll in der CA1-Region des HIP untersuchen. Das Paradigma wird als vom Zeitpunkt der Potenzialentstehung abhängige Plastizität (STDP) bezeichnet. Unter Verwendung von besonderen STDP-Paradigmen, die Stimulationsmuster enthalten, die auch während Lernvorgängen in vivo abgeleitet werden können, wollen wir die Neuromodulation der STDP durch das Neurotrophin BDNF und den Neurotransmitter Dopamin (DA) untersuchen. In unseren Experimenten wollen wir weiterhin herausfinden, welche unterschiedlichen Stimulationsparameter zu einer selektiven Aktivierung definierter Signalkaskaden und Plastizitätsmustern führen. Diese Mechanismen untersuchen wir unter Zuhilfenahme verschiedener pharmakologischer und optogenetischer Manipulationen, deren Auswirkungen wir durch elektrophysiologische Ableitungen analysieren. Ein weitere Frage, die wir klären wollen ist, in wie weit DA und BDNF bestimmte Phasen der LTP oder LTD beeinflussen. Parallel zur Untersuchung der synaptischen Plastizität werden wir auch spezielle Formen der homöostatischen Plastizität untersuchen. Da der HIP bzw. seine verschiedenen Regionen mannigfaltige Funktionen in unterschiedlichen Lern- und Gedächtnisleistungen übernehmen, untersuchen wir mögliche regionale Unterschiede in der STDP und deren Neuromodulation. In Hinsicht auf die dopaminerge Modulation wollen wir auch die bisher ungeklärte Frage beantworten, wie der HIP durch dopaminerge Fasern innerviert ist und ob das ventrale Tegmentum die Quelle des hippocampalen Dopamins darstellt. Im letzten Versuchsabschnitt wollen wir die wichtigsten Befunde in Paarableitungen von monosynaptisch verbunden CA3-CA1 Neuronenpaaren evaluieren. Die Ergebnisse der vorgeschlagenen Experimente ermöglichen Aussagen über die Neuromodulation und mögliche Unterschiede der STDP in verschiedenen Regionen des HIP, sowie in den zugrundeliegenden zellulären Mechanismen, die an Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligt sein könnten.

8. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

- Annual Symposium of the EFRE-funded ESF-Graduate school ABINEP; September 2018; Lukasklausur, Magdeburg
- CircProt satellite symposium at the FENS meeting 2018 in Berlin; July 2018; Seminaris-Hotel Berlin

9 Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Becke, Andreas; Müller, Patrick; Dordevic, Milos; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja; Müller, Notger Germar

Daily intermittent normobaric hypoxia over 2 weeks reduces BDNF plasma levels in young adults - a randomized controlled feasibility study

Frontiers in physiology - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 9.2018, Art.-Nr. 1337, insges. 7 S.; [Imp.fact.: 3.394]

Dahlmann, Julia; Awad, George; Dolny, Carsten; Weinert, Sönke; Richter, Karin; Fischer, Klaus-Dieter; Munsch, Thomas; Leßmann, Volkmar; Volleth, Marianne; Zenker, Martin; Chen, Yaoyao; Merkl, Claudia; Schnieke, Angelika; Baraki, Hassina; Kutschka, Ingo; Kensah, George

Generation of functional cardiomyocytes from rat embryonic and induced pluripotent stem cells using feeder-free expansion and differentiation in suspension culture

PLOS ONE - San Francisco, California, US: PLOS, Bd. 13.2018, 3, Art.-Nr. e0192652, insges. 22 S.; [Imp.fact.: 2.766]

Edelmann, Elke; Leßmann, Volkmar

Analyzing synaptic plasticity at the single cell level with STDP

Neuroforum: Perspektiven der Hirnforschung : Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft - Berlin: De Gruyter, Bd. 24.2018, 3, Seite A143-A150;

Edelmann, Elke; Leßmann, Volkmar

Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks

Cell & tissue research - Berlin: Springer, Bd. 373.2018, 3, S. 711-727;

Groessl, Florian; Munsch, Thomas; Meis, Susanne; Griessner, Johannes; Kaczanowska, Joanna; Pliota, Pinelopi; Kargl, Dominic; Badurek, Sylvia; Kraitsy, Klaus; Rassoulpour, Arash; Zuber, Johannes Ekkehart; Leßmann, Volkmar; Haubensak, Wulf

Dorsal tegmental dopamine neurons gate associative learning of fear

Nature neuroscience - New York, NY: Nature America, Bd. 21.2018, 7, S. 952-962;

Jordan, Wolfgang; Dobrowolny, Henrik; Bahn, Sabine; Bernstein, Hans-Gert; Brigadski, Tanja; Frodl, Thomas; Isermann, Berend; Leßmann, Volkmar; Pilz, Jürgen; Rodenbeck, Andrea; Schiltz, Kolja; Schwedhelm, Edzard; Tumani, Hayrettin; Wiltfang, Jens; Guest, Paul C.; Steiner, Johann

Oxidative stress in drug-naive first episode patients with schizophrenia and major depression - effects of disease acuity and potential confounders

European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 268.2018, 2, S. 129-143; [Imp.fact.: 3.617]

Makke, Mazen; Martinez, Maria Mantero; Gaya, Surya; Schwarz, Yvonne; Frisch, Walentina; Silva-Bermudez, Lina; Jung, Martin; Mohrmann, Ralf; Dhara, Madhurima; Bruns, Dieter

A mechanism for exocytotic arrest by the Complexin C-terminus

eLife - Cambridge: eLife Sciences Publications, Bd. 7.2018, Art.-Nr. e38981, insges. 25 S.;

Meis, Susanne; Endres, Thomas; Munsch, Thomas; Leßmann, Volkmar

Presynaptic regulation of tonic inhibition by neuromodulatory transmitters in the basal amygdala

Molecular neurobiology - Totowa, NJ: Humana Press, Bd. 55.2018, 11, S. 8509-8521;

[Imp.fact.: 5.076]

Meis, Susanne; Endres, Thomas; Munsch, Thomas; Leßmann, Volkmar

The relation between long-term synaptic plasticity at glutamatergic synapses in the amygdala and fear learning in adult heterozygous BDNF-knockout mice

Cerebral cortex - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 28.2018, 4, S. 1195-1208;

Michels, Birgit; Zwaka, Hanna; Bartels, Ruth; Lushchak, Oleh; Franke, Katrin; Endres, Thomas; Fendt, Markus; Song, Inseon; Bakr, May; Budragchaa, Tuvshinjargal; Westermann, Bernhard; Mishra, Dushyant; Eschbach, Claire; Schreyer, Stefanie; Lingnau, Annika; Vahl, Caroline; Hilker, Marike; Menzel, Randolph; Kähne, Thilo; Leßmann, Volkmar; Dityatev, Alexander; Wessjohann, Ludger; Gerber, Bertram

Memory enhancement by ferulic acid ester across species

Science advances - Washington, DC [u.a.]: Assoc, Bd. 4.2018, 10, Art.-Nr. eaat6994, insges. 18 S.; [Imp.fact.: 11.511]

Rehfeld, Kathrin; Lüders, Angie; Hökelmann, Anita; Leßmann, Volkmar; Kaufmann, Joern; Brigadski, Tanja; Müller, Patrick; Müller, Notger Gernar

Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly

PLOS ONE - San Francisco, California, US: PLOS, Bd. 13.2018, 7, Art.-Nr. e0196636, insges. 15 S.; [Imp.fact.: 2.766]

Shaib, Ali H.; Staudt, Angelina; Harb, Ali; Klose, Margarete; Shaaban, Ahmed; Schirra, Claudia; Mohrmann, Ralf; Rettig, Jens; Becherer, Ute

Paralogs of the calcium-dependent activator protein for secretion differentially regulate synaptic transmission and peptide secretion in sensory neurons

Frontiers in cellular neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 12.2018, Art.-Nr. e304, insges. 17 S.;

Abstracts

Pollali, Evangelia; Çalikan, Gürsel; Munsch, Thomas; Stork, Oliver

Augmented hippocampal network oscillations in a mouse model of reduced GABA synthesis

11th FENS Forum of Neuroscience: 7-11 July 2018, Berlin, Germany ; abstracts - FENS, 2018, Abstract 1179; [Forum: 11th FENS Forum of Neuroscience, Berlin, Germany, 7-11 July 2018]

Raza, Syed Ahsan; Albrecht, Anne; Çalikan, Gürsel; Müller, Bettina; Demiray, Yunus Emre; Ludewig, Susann; Meis, Susanne; Faber, Nicolai; Hartig, Roland; Schraven, Burkhard; Leßmann, Volkmar; Schwegler, Herbert; Stork, Oliver

HIPP neurons in the dentate gyrus mediate the cholinergic modulation of background context memory salience

11th FENS Forum of Neuroscience: 7-11 July 2018, Berlin, Germany ; abstracts - FENS, 2018, Abstract 3915; [Forum: 11th FENS Forum of Neuroscience, Berlin, Germany, 7-11 July 2018]