



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

NAT

FAKULTÄT FÜR
NATURWISSENSCHAFTEN

Forschungsbericht 2019

Institut für Biologie

INSTITUT FÜR BIOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Tel. 49 (0)391 67 55051

jochen.braun@ovgu.de

1. LEITUNG

Prof. Jochen Braun, Ph.D.

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

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

Prof. Kristine Krug, Ph.D.

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 - Taefliegen

Wir untersuchen den Erwerb und die Speicherung von Gedächtnissen, sowie die Umsetzung dieser Gedächtnisse in das Verhalten, anhand der Taefliege *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. Kristine Krug, Ph.D.

- visuelle Wahrnehmung und perzeptuelle Entscheidungsprozesse von Mensch und Affe
- Entschlüsselung neuronaler Mechanismen für Wahrnehmungsentscheidungen
- Belohnung und sozialer Einfluss auf Entscheidungsprozesse
- anatomische und funktionelle Verknüpfungen im Primatengehirn
- Entscheidungs- und Wahrnehmungsprozesse von Menschen mit Autismus und bei bipolaren Erkrankungen

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 Hirngebietern, insbesondere in dem sogenannten Mandelkern (Amygdala) und dem Hippokampus zugrunde liegen. Dabei liegt unser Schwerpunkt auf der Ausbildung von neuronalen Schaltkreisen im Laufe der Entwicklung und im Rahmen von Lernvorgängen, sowie deren Einbindung in spezifische neuronal Aktivitätsmuster. Zelluläre Fehlfunktionen bei 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. METHODIK

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
Mehrkanalessysteme 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, Rome, 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
- Mönningmann, 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

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: Prof. Dr. Mouna Maroun, Prof. Dr. Irit Akirav, apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock
Kooperationen: Akirav, Prof. Dr. Irit, Haifa University, Isreal; Maroun, Prof. Dr. Mouna, Haifa University, Israel
Förderer: Haushalt - 01.09.2019 - 01.10.2023

Adaptive plasticity of brain structure and function in response to consecutive stress exposure: assessing the role of endocannabinoid receptors as mediators of resilience

Early life adversity and early life stress (ELS) constitute major risk factors that contribute to the aetiology of various psychiatric disorders which emerge during puberty and adulthood. The vast majority of animal studies on ELA have studied the impact of a single brief or chronic stress episode during defined developmental time windows. However, in "normal life individuals" collect many experiences of stress, trauma and neglect throughout life. Hence, in a "top-down approach using an animal model of consecutive stress exposure (neonatal and periadolescent) we will address questions including: do consecutive stressors during critical developmental phases accumulate and successively potentiate their effects and thereby increase an individual's vulnerability, resulting in severely dysfunctional brain and behavior? Or can consecutive ELS episodes entrain brain plasticity and behavior to make an individual resilient and better cope with an adverse environment later in life ("stress inoculation)? On the mechanistic level we will address two complementary hypotheses of ELS-induced brain plasticity. First, we hypothesize that a) the mPFC-amygdala-n.accumbens circuit is central in understanding vulnerability vs resilience due to its continuous and significant maturation during juvenility (i.e. time point of our 2nd Hit); b) the long-term effect of ELS-induced "stress-inoculation vs vulnerability is conferred by activity-induced changes in the expression of synaptic plasticity proteins within specific neuronal ensembles, which confer c) structural long-term changes in synaptic connectivity, neuronal function and plasticity, and d) that sex-specific differences exist. Second, we hypothesize that ELS-induced resilience is conferred e) by changes in endocannabinoid CB1 receptors, whose expression f) is epigenetically re-programmed by ELS. Using Chip sequencing we will screen for novel gene targets, including potential proteins, which are part of CB1-activated downstream signaling cascades. On the therapeutic level we will also elucidate if and in which way pharmacological interventions "normalize behavioral pathology and ELS-induced changes in neuronal and synaptic function and plasticity brain. Since - despite the fact that many clinical investigations provide ample evidence for a considerable sex bias in the prevalence of ELS-induced mental disorders - the vast majority of research in animal models has focused on the analysis of males, another focus of this project will be laid on sex-specific differences in susceptibility and resilience.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: Prof. Dr. med. Christiane Waller, apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock
Kooperationen: Bock, PD Dr. Jörg, Institut für Biologie
Förderer: Haushalt - 01.01.2019 - 01.02.2023

Consequences of early life adversity (ELA) on cardiac oxytocin receptor expression: epigenetic regulation

The impact of two paradigms for early life adversity (ELA are compared, long- (LTSS) and short-term separation stress (STSS) on Oxt gene expression in cardiac muscle is analyzed including epigenetic regulatory mechanisms.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock
Kooperationen: Bock, PD Dr. Jörg, Institut für Biologie
Förderer: Haushalt - 01.01.2019 - 01.01.2023

Early life stress reprograms DARPP-32 signaling and determines behavioral pathology and resilience

Major depressive disorder (MDD) is one of the most disabling and potentially life-threatening diseases. The lifetime prevalence of MDD is 15-20%, and women suffer from MDD about twice more often than men. MDD

is a complex multifactorial disorder, with both genetic and environmental factors playing an important role in its development. Despite decades of research and efforts to collect cohorts for genetic studies, we still lack a fundamental understanding of the pathophysiology for any of the classical psychiatric disorders, including MDD. Although heritability is estimated to be approximately 37%, DNA sequence variations cannot fully explain the susceptibility to MDD, exposure to known environmental risk factors, such as early life adversity (ELA), also significantly contribute to the aetiology of MDD. It is widely accepted that early life adversities (ELA) such as stress, trauma, abuse and neglect are critical risk factors contributing to the aetiology various mental disorders including major depressive disorder and suicidal behavior. This project is guided by the hypotheses that

- exposure to early life adversity (ELA) such as early life stress induces - depending on the duration of stress exposure - either stress vulnerability or stress resilience;
- ELA exposure induces epigenetically regulated changes in the expression of genes encoding proteins that are critically involved in synaptic plasticity, and
- resilient individuals display elevated synaptic plasticity, which enables them to better cope with stress challenges and to continuously adapt to environmental changes;
- vulnerable individuals show reduced synaptic plasticity, which impairs stress coping and the competence to adapt to the environment.

Since in human patients the level of analysis is limited to peripheral cells or to postmortem brain tissue, we have established animal models, in which peripheral and brain tissue can be analyzed in parallel, as well as other body organs, e.g. to unveil potential comorbidities

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Kooperationen: Feldman, Prof. Ruth, Interdisciplinary Center (IDC), Herzliya, Israel
Förderer: Haushalt - 01.01.2019 - 02.01.2023

The neurobiology of fatherhood: neuroplasticity in the paternal and offspring brain

With the changing social attitudes, growing number of women in the work force, and new family structures, most children in the 21st century are growing up with some form of father involvement and coparental care, yet the neurobiology of fatherhood and the impact of paternal care on the behavioural and brain development of his offspring is still among the least researched topics in neuroscience. 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 aims of this proposal are to i) identify changes in brain activation patterns associated with fathering in a bi-parental animal model *Octodon degus* on the metabolic and cellular level; ii) correlate these brain functional changes to changes in socio-emotional and cognitive behaviour; iii) assess the sex-specific impact of paternal care (or the lack of) on the offspring's brain structure and function; and iv) test the hypothesis that paternal deprivation results in epigenetic reprogramming of genes encoding dopaminergic receptors; and thereby v) leads to intergenerational changes in parental behaviour in male and female offspring. By combining several state-of-the-art methodologies, including brain imaging (2FDG, cellular imaging), neuromorphological, epigenetic, and behavioral analyses we will characterize the plasticity of paternal brain and behaviour and the impact of paternal care on the development of his offspring's brain and behavior.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: Dr. rer. nat. Marta Krzyzanowska, PD Dr. med. Tomasz Gos, apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock
Kooperationen: Gos, PD Dr. Med; Bock, PD Dr. Jörg, Institut für Biologie
Förderer: Haushalt - 01.11.2019 - 30.11.2023

Epigenetic reprogramming of glutamate-mediated mTOR pathways in the anteroventral cingulate cortex of suicide victims

Suicide is an increasing public health problem, causing almost half of all violent deaths and resulting in almost one million fatalities in the world every year. It is of paramount importance to gain a comprehensive understanding of the brain mechanisms underlying the pathogenesis and pathophysiology of suicidal behavior, as well as to identify potential therapeutically relevant biomarkers in peripheral cells, in order to generate science-based, individually

tailored protective and therapeutic interventions. We will address our working hypothesis that suicide may result from reduced neuronal activity and impaired synaptic plasticity, which constricts an individual's competence to adequately and flexibly adapt to the environment. Besides specific genetic predispositions, evidence emerges that epigenetic mechanisms are also critically involved in the etiology of suicidal behavior. In postmortem human anterior cingulate cortex (from suicide victims and sudden-death controls archived in the Polish Suicide Brain Bank) the following hypotheses will be addressed: 1) Is impaired neuronal activity in the suicidal brain associated with reduced rDNA transcriptional activity? 2) Is the reduced rDNA transcriptional activity caused by decreased mTOR expression, due to 3) reduced NMDA receptor expression/activation? 4) Is impaired synaptic plasticity associated with reduced synthesis of the synaptic plasticity protein Arc, as result of reduced mTOR expression? 5) Is the expected reduction in Arc expression related to long-term neuromorphological changes (dendrites, spine synapses)? 6) Is mTOR downregulation regulated via DNA hypermethylation? The added value of this project lies in the interdisciplinary and complementary experimental approaches, where different methodologies (AgNOR histology, mRNA expression/qPCR, DNA methylation analysis, 3D neuromorphology), are applied in tissue of the same individuals and thereby allows to correlate all biological parameters with each other and with the medical history of the individuals, and to create a multifaceted concept of the neurobiological changes in the suicidal brain.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock
Kooperationen: Gos, PD Dr. Med
Förderer: Haushalt - 01.11.2019 - 30.11.2022

Inter- and transgenerational consequences of early life adversity on oxytocin-receptor gene expression

Exposure to one or multiple forms of early-life adversity (ELA) constitutes a major risk factor for developing somatic and behavioral disorders and in the etiology of a wide range of mental disorders. On the other hand there is also evidence that ELA exposure may lead to stress resilience. In our animal model for ELA behavioral profiling of offspring of ELA-exposed mothers will identify vulnerable and resilient individuals in which epigenetic and transcriptomic changes will be compared. Evidence is emerging that behavioral and brain structural/functional consequences of ELA can be transmitted to the next generations, however, the detailed mechanisms underlying inter- and transgenerational transmission of ELA are still poorly understood. In our animal model for ELA we will attempt to unveil causal relationships between ELA exposure, behavioral dysfunctions, changes in gene expression and underlying epigenetic modifications in brain and other organs/cells. So far, various genes in particular those integrated in HPA functions, have been identified, whose expression is altered in response to ELA. However, ELA-induced changes in gene transcription are much more complex and most likely affect specific cellular, physiological and biochemical signaling pathways, which are involved in developmental and adult synaptic plasticity. Based on our findings one aim of this project is guided by a hypothesis-driven approach and will assess i) whether changes of OxtR gene expression, which we observed in ELA exposed F0 mothers are transmitted to the next (F1, F2) generations, and ii) if these changes are epigenetically regulated via DNA-methylation. Considering transgenerational epigenetic inheritance via the maternal line in mammals and in particular human populations, we will also identify ELA transmission paths, i.e. if transmission is mediated via behavioral maternal traits or through epigenetic changes in oocytes.

To expand our knowledge on ELA-induced changes in gene expression, another aim of this project is to conduct a whole genome transcriptome analysis to i) further identify ELA-induced changes in genes encoding proteins that are part of OxtR-related intracellular signaling cascades and ii) to detect novel gene targets which are affected by ELA.

Most of what is known about the effects of ELA on brain development arises from experimental studies in male individuals, which is somewhat surprising in view of the considerable sex-bias in the prevalence of ELA-induced disorders. Consequently, another aim of this project is to deepen our knowledge about sex-specific effects of ELA and to characterize sex as vulnerability or resiliency factor.

Projektleitung: Prof. Dr. Jochen Braun
Projektbearbeitung: M.Sc. Ehsan Kakaei, Prof. Dr. habil. Oliver Speck
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.05.2017 - 31.10.2021

ABINEP M2-project 3: Modellierung Dopamin-induzierter neuronaler Netzwerk-Aktivität / "Learning conditional associations: rich temporal context and involvement of hippocampus / medial temporal lobe"

The international Graduate school (GS) on Analysis, Imaging, and Modelling of Neuronal and Inflammatory Processes (**ABINEP**) is based on the two internationally recognized biomedical research foci of the Otto-von-Guericke-University Magdeburg (OVGU), Neurosciences and Immunology. ABINEP aims at fostering cutting edge research projects in rising sub-disciplines of these research areas, which are currently supported by several German Research foundation (DFG)- and European Community (EU)-funded collaborative projects in Magdeburg (including the DFG-funded Collaborative Research Centers SFBs 779 and 854 and associated graduate schools, as well as DFG TRRs 31 and 62). The program includes scientists from the **Medical Faculty/ University Hospital Magdeburg (MED)** and the **Faculty of Natural Sciences (FNW)** of the OVGU, the **Institute for Neurobiology (LIN)** and **German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)**, both located in Magdeburg, the **Helmholtz Centre of Infection Research** in Braunschweig as well as international collaborators.

To further strengthen the international interconnection of these research foci, 21 projects were defined to educate excellent international PhD student candidates in any of the 4 ABINEP topical modules:

- 1) Neuroinflammation: Inflammatory processes in neurodegeneration
- 2) Neurophysiology and Computational Modelling of Neuronal Networks
- 3) Immunosenescence: Infection and immunity in the context of aging
- 4) Human Brain Imaging for diagnosing neurocognitive disorders

2) Neurophysiology and Computational Modelling of Neuronal Networks

Sport can activate protective mechanism which suppresses Dementia outbreaks. The detailed principles and possibilities to optimize therapies are not yet known. It is assumed that substances such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine are mobilized in brains and increase synaptic plasticity processes and therefore to a delay in Dementia outbreaks. A systematical evaluation of the altered synaptic plasticity and the communication between different brain regions by BDNF and dopamine is currently missing and requires now scientific approaches. Computational modelling of neuronal networks should be used to predict the influence of pharmacological substances on the brain network activity and thereby the suppression of dementia outbreaks within animal models.

Projektleitung: Prof. Dr. Bertram Gerber
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 15.11.2018 - 14.11.2021

Timing und Valenzumkehr: Welche individuellen dopaminergen Eingangsneurone in den Pilzkörper sind hinreichend? (FOR 2705: Entschlüsselung eines Gehirn-Schaltkreises: Struktur, Plastizität und Verhaltensfunktion des Pilzkörpers von Drosophila)

Belohnung zu erhalten und Bestrafung zu vermeiden sind wirkmächtige Ziele menschlichen und tierischen Verhaltens. Zu diesem Zweck haben Mensch und Tier Mechanismen entwickelt, um das Auftreten von Belohnungen bzw. von Bestrafungen vorherzusagen. Diese Mechanismen wurden intensiv erforscht und sind mittlerweile im Prinzip gut verstanden. Es wird allerdings üblicherweise die gesamte Kehrseite der Lernprozesse über Belohnungen und Bestrafungen nicht berücksichtigt. Nämlich ist es gleichermaßen entscheidend Reize zu erlernen, welche den Verlust einer Belohnung oder das Aussetzen einer Bestrafung vorhersagen! Tatsächlich fühlt es sich gut an eine Belohnung zu erhalten, aber es ist unangenehm, wenn sie wieder entzogen wird. Entsprechend werden Reize, die mit dem Erhalt oder dem Verlust von Belohnungen verknüpft sind, als positiv oder negativ gelernt. Und auch für Bestrafungen gilt: bestraft zu werden ist unmittelbar schlecht, aber es ist "schön, wenn der Schmerz nachlässt". Diese sogenannte Valenzumkehr ist eine grundlegende Eigenschaft der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung, aber ihre neurobiologischen Mechanismen sind bisher völlig unzureichend verstanden. Da dopaminerge Neurone im gesamten Tierreich, einschließlich des Menschen, eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Belohnungen und Bestrafungen spielen, wollen wir die einmaligen experimentellen Möglichkeiten des einfachen Nervensystems der Taufliege *Drosophila* ausnutzen, um die Rolle einzelner, identifizierter Dopaminneurone bei der Valenzumkehr zu untersuchen.

So wollen wir verstehen, wie ein und dasselbe Erlebnis zwei gegensätzliche Gedächtnisse bewirken kann - nämlich für Reize, welche ihm vorausgehen, oder welche mit seinem Ende verknüpft sind. Zu diesem Zweck kombinieren wir hochauflösende Verhaltensexperimente mit Methoden der Optogenetik und unseren neuesten Befunden zum synaptischen Konnektom des Lernzentrums im Gehirn der Drosophila, dem sogenannten Pilzkörper.

Projektleitung: Prof. Dr. Bertram Gerber
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, TP B11N: Wo und wie lernt Drosophila über Belohnung, relief, und Sicherheit vor Strafe

Eine Ur-frage motivierten Verhaltens ist, sich einem Reiz zu- oder abzuwenden. Wir erforschen sechs Arten von Gedächtnis, welche diese Balance betreffen. Kenntnis dieser Gedächtnisformen bietet ggf. unabhängige Möglichkeiten Störungen motivierten Verhaltens zu beheben. Tier und Mensch zeigen Annäherungsverhalten wenn Gedächtnisse i) Belohnung vorhersagen, ii) die 'Erlösung' von einem Schmerzreiz (engl. relief), oder iii) Sicherheit vor Bestrafung. Entsprechend führen Gedächtnisse für iv) Bestrafung, v) Verlust einer Belohnung, oder vi) Unerreichbarkeit einer Belohnung zu gelernter Vermeidung. Wir untersuchen diese Vorgänge bei der Fliege Drosophila - in Hinblick auf das evolutionär konservierte Synapsinprotein, sowie der sog. Pilzkörper, einem übergeordneten Gehirnbereich der Insekten.

Projektleitung: Prof. Dr. Bertram Gerber
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2016 - 31.07.2020

Bildung und Abruf von Belohnungs-spezifischen Gedächtnissen

Gedächtnisse erlauben die Vorhersage der Zukunft basierend auf Erfahrung. Diese Vorhersagen sollten einfach sein, um zuverlässig Annäherungs- versus Fluchtverhalten zu steuern. Sie sollten aber auch reichhaltig genug sein, um situationsgerecht passendes Verhalten hervor zu bringen: Droht eine Flut, ist man auf dem Dach gut aufgehoben, droht ein Wirbelsturm, im Keller. Um die neuronalen Schaltkreise solcher Gedächtnisleistungen zu verstehen wird ein experimentelles System benötigt, welches einerseits einfach genug ist, um handhabbar zu sein, welches aber hinreichend komplex ist, um interessant zu bleiben. Hier bieten die Larven der Taufliege Drosophila einen für die Forschung besonders ergiebigen Kompromiss. In diesem Projekt untersuchen wir die neuronalen Schaltkreise, welche es den Larven ermöglichen, Belohnungs-spezifische Gedächtnisse zu bilden und in ihrem Suchverhalten abzurufen.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Peter Heil
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 30.04.2020

Mechanisms of phase-locking of auditory-nerve fibers: a modelling approach

In diesem Projekt werden Mechanismen untersucht und modelliert, die die Zeitpunkte und Wahrscheinlichkeiten der Aktionspotentiale von Hörnervenfasern erklären, zum Beispiel während spontaner Aktivität und während Stimulation mit tieffrequenten akustischen Reizen (Phasenkopplung).

Projektleitung: Prof. Dr. Kristine Krug
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2019 - 31.07.2022

The dynamics of neuronal population signalling during the temporal flow of perceptual events.

When we walk along a busy street against the flow of people, looking for someone we hope to meet, we face a flood of visual inputs. In this situation, the brain mechanisms underlying visual processing are engaged continuously and for an unpredictable length of time. They must analyse incoming sensory information continuously to evaluate, initiate and guide motor actions at all times (walking, avoiding obstacles, scanning faces, etc). In contrast, most of our knowledge of the neuronal basis of visual processing is based on simple laboratory situations: discrete trials with predictable start (cue), a fixed stimulus, end (another cue) and motor action (one of a few known alternative responses). One of the next major challenges for systems neuroscience will be to incorporate in our experimental paradigms some aspects of normal vision such as the continuous integration of information over time and the ongoing evaluation for motor actions. My current proposal builds onto the well-defined experimental framework of perceptual decision-making, but rather than treating perception and behaviour as a sequence of discrete, finite episodes, each culminating in a decision, new experimental paradigms will probe how the brain engages in active, continuous monitoring of the dynamically changing flow of information. Previous work by myself and others has shown that neurons in extrastriate visual area V5/MT of primates can control 3D and motion components of a complex perceptual experience. Undertaking high-dimensional recordings from many neurons simultaneously in this well-described area of the visual system of awake behaving primates, I propose to investigate the broader questions of how neurons interact dynamically in space and time in order to shape visual perception and decision-making. This project has four parts. Firstly, in order to probe the role of cooperativity in neuronal circuits for visual perception, I will introduce unpredictable dynamic changes in visual stimuli and investigate the temporal relationship between these stimulus changes and percept-related neuronal activity and interactions. Do dynamical responses provide evidence for hysteresis in state-dependent neuronal interactions? Secondly, as a visual 3D-motion percept emerges, we will track the interactions between task-relevant neurons across functional subdomains like columns in real time. As a bistable stimulus is viewed over time (seconds), we will investigate the relationship between changes in neuronal interactions and the reported percept. Thirdly, we will test whether neuronal response patterns obtained with simple motion and 3D stimuli predict responses to more complex visual stimuli (such as biological motion and 3D motion patterns embedded in movie sequences). Lastly, we will employ the empirical data obtained from these high-dimensional recordings to challenge neuro-computational models of network dynamics for perceptual decisions and collaborate on their construction.

Projektleitung: Prof. Dr. Kristine Krug
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2019 - 31.07.2022

Decoding and controlling the elements of visual experience and perceptual decisions in primates

DFG Programme Heisenberg Professorship

My Heisenberg project addresses the questions of how neurons interact dynamically in space and time in order to shape visual perception and decision-making. I propose a new programme of research that combines (i) high dimensional neurophysiological recordings, (ii) causal interventions directly applied to the relevant neuronal circuits in a time or state-dependent manner and (iii) a detailed analysis of the underlying neuronal circuitry. The only available experimental model system to support this currently is the non-human primate, specifically the macaque monkey. These animals have a visual system closely similar to humans, so that we can experimentally adopt sophisticated behavioural paradigms. To investigate the underlying brain connectivity and translate results to the human brain, cutting-edge recording and imaging technologies for human and non-human primates will be essential for the future, as they are in my present research.

The long-term scientific aim of my research is to understand and control the neuronal signals that generate our rich visual experience. In recent years, the closest experimental links between brain signals and perception have been established in awake primates between the activity of single neurons and perceptual decisions. I have significant experience and contributions in this area and now wish to extend this powerful research platform to more naturalistic settings of perception and

action. Specifically, the new work will focus on the continuity of perceptual activities. Rather than treating perception and behaviour as a sequence of discrete, finite episodes, each culminating in a decision, the new experimental paradigms will study of how the brain engages in active, continuous monitoring of the dynamically changing incoming flow of information.

Projektleitung: Prof. Dr. Wolfgang Marwan
Förderer: Haushalt - 01.01.2018 - 31.12.2020

Dynamische Kontrolle der zellulären Reprogrammierung von *Physarum polycephalum* als Modell der Differenzierung von Stammzellen.

The *Physarum polycephalum* plasmodium is a macroscopic multinucleate single cell with stem cell-like properties. It contains a naturally synchronous population of nuclei which provides unique experimental options for systems-oriented analyses of reprogramming at the single cell level.

During its developmental cycle, *Physarum* can differentiate into seven distinct cell types, each with a specific morphology, function and gene expression pattern. Differentiation is under the control of environmental signals. These cell types occur in temporal order instead of developing in parallel to build a body as it is the case in multicellular organisms (animals or plants).

We investigate how the plasmodium loses its unlimited replicative potential and is irreversibly committed to sporulation by taking one of alternative developmental pathways. Differentiation can be experimentally triggered by a brief pulse of far-red light. By systematic genetic screening and by characterisation of the obtained differentiation control mutants with suitable techniques for quantitative analysis of transcripts (mRNAs) and proteins we reconstruct the regulatory network that controls cellular reprogramming and analyse its functional dynamics. These studies are performed at the single cell level, as identically treated cells from a clonal population take alternative pathways to differentiate. Specifically, we focus on the reconstruction of the Waddington-type quasi-potential landscape of cellular reprogramming and its genetic control through a combination of experimental and computational techniques.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.01.2018 - 31.12.2020

Intentionale, antizipatorische, interaktive Systeme (IAIS)

Intentionale, antizipatorische, interaktive Systeme (IAIS) stellen eine neue Klasse nutzerzentrierter Assistenzsysteme dar und sind ein Nukleus für die Entwicklung der Informationstechnik mit entsprechenden KMUs in Sachsen-Anhalt. IAIS nutzt aus Signaldaten abgeleitete Handlungs- und Systemintentionen sowie den affektiven Zustand des Nutzers. Mittels einer Antizipation des weiteren Handelns des Nutzers werden Lösungen interaktiv ausgehandelt. Die aktiven Rollen des Menschen und des Systems wechseln strategisch, wozu neuro- und verhaltensbiologische Modelle benötigt werden. Die im vorhandenen Systemlabor, auf Grundlage des SFB-TRR 62, applizierten Mensch-Maschine-Systeme haben dann das Ziel des Verständnisses der situierten Interaktion. Dies stärkt die regionale Wirtschaft bei der Integration von Assistenzsystemen für die Industrie 4.0 im demographischen Wandel wesentlich.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl
Projektbearbeitung: Dr. Michael Lippert, Dr. Dr. Kentaroh Takagaki
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.09.2016 - 31.08.2019

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 Hörcortex, 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.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

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.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

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)
-

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

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.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl
Projektbearbeitung: M.Sc. Vivekanandhan Viswanthan, Dr. Andreas Schulz
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.10.2017 - 31.12.2021

ABINEP M2-project 2: Dopamine-dependent modulation of neuronal switches in the auditory cortex and the striatum

Die hier beantragte ESF-geförderte internationale OVGU-Graduiertenschule (ESF-GS) *Analyse, Bildgebung und Modellierung neuronaler und entzündungsbedingter Prozesse* (ABINEP) soll die Ausbildung internationaler Promovierender in den besonders 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 Dynamischen 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 Module wird mit 5-6 Stipendiaten ausgestattet.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Gundelfinger, Dr. Eckart, Leibniz Institut Magdeburg; Kreutz, Dr. Michael, Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg; Prof. Dr. Volkmar Leßmann, OVGU Magdeburg; Prof. Dr. Alexander Dityatev, DZNE Magdeburg
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

GABAerger Interneurone als Vermittler kognitiver Flexibilität

Unser Ziel ist die Bedeutung GABAerger Interneurone des Hippokampus und des Frontalkortex für die Adaptivität motivierten Verhaltens aufzuklären. Hierzu werden wir (1) molekular und anatomisch die Aktivierung GABAerger Zellgruppen beim Umlernen und bei Strategiewechseln kartieren und (2) ihre Bedeutung für definierte Aspekte dieser Anpassungen (z.B. ihre Kontextspezifität) mit pharmakogenetischen Manipulationen prüfen. Mit (3) der Analyse neuronaler Aktivitätsmuster in Schnittpräparaten und in vivo werden wir zugleich die zellulären Mechanismen GABAerger Netzwerk-adaptation und ihren Beitrag zur Interaktion von Hippokampus und Frontalkortex untersuchen.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Prof. Dr. Anna Fejtova, Universität Erlangen-Nürnberg; Prof. Dr. Martin Zenker, OVGU Magdeburg
Förderer: Bund - 01.02.2016 - 31.01.2019

Deutsches Forschungsnetzwerk für RASopathien: Kognitive Funktionen in Mausmodellen

Bei den RASopathien handelt sich um eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Erkrankungen, die das Noonan-Syndrom und die Neurofibromatose Typ 1 umfasst (beide mit einer Häufigkeit von etwa 1:3000) sowie deutlich seltenere verwandte Syndrome (cardio-facio-cutanes Syndrom, Costello-Syndrom, LEOPARD-Syndrom, Legius-Syndrom). Die gemeinsame molekulare Grundlage ist eine Überaktivierung des sog. RAS-MAPK-Signalwegs aufgrund von Mutationen in verschiedenen Genen. In diesem kooperativen und koordinierten Forschungsverbund finden sich Arbeitsgruppen zusammen, die interdisziplinär Kernaspekte der Pathologie untersuchen. Dabei werden genetische, zellulär-biochemische, systemische und klinische Arbeiten miteinander verknüpft, um die klinischen Kernsymptomatiken dieser Erkrankungen umfassend zu charakterisieren. Verschiedene Mausmutanten mit der Expression von spezifischen in RASopathie-Patienten identifizierten Mutationen werden untersucht. Einerseits werden an kultivierten Zellen und akuten Schnittpräparaten Vorgänge der neuronalen Differenzierung, Transmission und Plastizität analysiert. Dabei werden gestörte Prozesse und Signalwege der synaptischen Funktion und der Transkription aufgeklärt, um mögliche Ansatzpunkte für die Entwicklung pharmakologischer Interventionen zu identifizieren. Zugleich werden die Auswirkungen der Ras-MAPK Mutation auf motorische, emotionale, soziale und kognitive Verhaltensfunktionen untersucht. Dieses Teilprojekt nimmt damit innerhalb dieses Verbundes eine wichtige Rolle bzgl. der Validierung präklinischer Modellsysteme und der Untersuchung neurobiologischer Krankheitsmechanismen ein.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Projektbearbeitung: Dr. Dr. Anne Albrecht
Kooperationen: Prof. Dr. Gal Richter-Levin, Universität Haifa
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.02.2016 - 31.07.2019

Vulnerabilität und Resilienz gegen pathologisches Furchtgedächtnis - die Rolle neuropeptiderger Modulation im Gyrus Dentatus

Erinnerungen an stressreiche und furchterregende Erlebnisse ermöglichen es uns in einer grundsätzlich gefährlichen Lebensumgebung zu bestehen. Jedoch können traumatische Erfahrungen auch zu einer Übersteigerung negativer Erinnerungen und zu Erkrankungen wie der posttraumatische Belastungsstörung führen. Experimentelle Arbeiten zur Furchtkonditionierung haben nicht nur grundlegende Mechanismen der Informationsspeicherung im Nervensystem aufgeklärt, sondern tragen auch zu einem verbesserten Verständnis stressinduzierter Psychopathologie bei. Der Gyrus Dentatus als Eingang zur hippokampalen Formation spielt eine entscheidende

Rolle bei der Bildung und dem Abruf von kontextuellem Furchtgedächtnis. Aktivität und Plastizität im Gyrus dentatus werden dabei wesentlich durch stressreaktive neuronale Schaltkreise kontrolliert. Lokale GABAerge Interneurone scheinen hier eine besondere Rolle zu spielen, da sie den Informationsfluss und die Erregbarkeit des Gyrus Dentatus stressabhängig modulieren. In dem vorgestellten Projekt soll untersucht werden, wie zwei Gruppen von GABAergen Interneuronen und ihre charakteristischen Ko-Transmitter Neuropeptid Y und Cholecystokinin die Bildung von adaptivem bzw. maladaptivem Furchtgedächtnis kontrollieren.

In spezifischen Vorversuchen zu dem Projekt konnte gezeigt werden, dass eine Stressexposition zu dauerhaften Expressionsveränderungen dieser beiden Neuropeptide, die nicht nur spezifische Interneuronmarker darstellen sondern auch selbst potent auf Angstzustände wirken, im Gyrus Dentatus führt. Mit einer neuartigen Verhaltensprofilanalyse soll nun in einem Tiermodell juveniler Stresssensitivierung überprüft werden, wie die individuelle Ausprägung konditionierter Furcht mit der Expression und Funktion von Neuropeptid Y und Cholecystokinin im Gyrus Dentatus zusammenhängt. Die Projektpartner verknüpfen dabei ihre Expertise in der Analyse molekularer und physiologischer Mechanismen von Furcht um die betreffenden lokalen Schaltkreise zu isolieren, funktionell zu charakterisieren und ihre Aktivierung durch verschiedene Stresserfahrungen zu untersuchen. So wird die Auswirkung psychologischer Stressparameter, insbesondere der Stressorkontrollierbarkeit, auf die Funktion dieser lokalen Schaltkreise und die Disposition für ein pathologisches Furchtgedächtnis untersucht. Mögliche Aktivierungswege der Interneurone werden mit einer detaillierten Rezeptorexpressionsanalyse bestimmt und Amygdala-Priming Experimente durchgeführt um die Modulation von Gyrus Dentatus Aktivität und Plastizität unter Stress durch die Amygdala zu simulieren. Schließlich soll mit akuter genetischer Intervention die Bedeutung der beiden Neuropeptide in diesen lokalen Schaltkreise für die Ausbildung von Furchtgedächtnissen und Furchtverhalten überprüft werden. So hoffen wir mit dieser interdisziplinären Studie grundlegende neuronalen Mechanismen adaptiver Furcht, individueller Stressvulnerabilität und stressinduzierter Psychopathologie aufzuklären.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Projektbearbeitung: Gürsel Caliskan, Sarah Enrile
Kooperationen: Prof. Dr. Herbert Schwegler, Uni Magdeburg
Förderer: Haushalt - 01.06.2019 - 10.12.2019

Dopaminerge Modulation der Schaltungsanregbarkeit und Plastizität in der lateralen Amygdala.

Die Amygdala, eine Gehirnstruktur im medialen Temporallappen, spielt eine wichtige Rolle bei der Erfassung und Speicherung von Angst und Furchtgedächtnis. Die laterale Amygdala (LA) ist der Haupteingangspunkt für sensorische Informationen aus kortikalen und thalamischen Eingaben, um angst- und angstbezogene Verhaltensausgaben zu generieren. Darüber hinaus spielt die LA eine entscheidende Rolle bei der Reaktion auf Stress. Die Informationsverarbeitung in der Amygdala ist jedoch stark von der Hemmung abhängig, die ein wesentliches Gegengewicht zur exzitatorischen Neurotransmission darstellt. Unter mehreren in der Amygdala freigesetzten Neuromodulatoren ist Dopamin (DA) an der Vermittlung der Stressantwort, der Modulation der neuronalen Aktivität und der Gedächtnisbildung beteiligt, indem es auf Hemmkreise in der LA abzielt. Obwohl gezeigt wurde, dass die Aktivierung von DA-Rezeptoren die neuronale Aktivität von LA verändern und die Induktion von Plastizität steuern kann, ist noch unklar, wie DA die synaptische Übertragung und Plastizität in LA bei intakter GABAerger Hemmung moduliert. Anhand von extrazellulären Feldaufzeichnungen in horizontalen Hirnschnitten zeigen wir, dass DA in unterschiedlichen Konzentrationen (1-100 μ M) die Amygdala-Erregbarkeit bei Vorliegen einer Hemmung im Gegensatz zu früheren Studien nicht signifikant steigern kann. Darüber hinaus weisen wir nach, dass DA tatsächlich in der Lage ist, die LTP- und STP-Induktion konzentrationsabhängig zu steuern. Diese Daten belegen, dass die in der LA vorhandene GABAerge Hemmung direkte Auswirkungen auf die dopaminerge Modulation der Erregbarkeit und Plastizität des Schaltkreises hat

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 31.12.2021

GRK 2413/1 - SynAge TP10 - "Hippocampal interneuron circuits during cognitive decline"

Lokale Interneurone kontrollieren die Aktivität und Plastizität im Hippocampus während der Speicherung des Gedächtnisses. Auffällig ist, dass das Altern bei Nagetieren mit einem Verlust von Parvalbumin- (PV) und Somatostatin- (SST) Unterklassen von Hippocampus-Interneuronen in Verbindung mit einer cholinergen Dysfunktion in Verbindung gebracht wurde. Veränderungen in diesen beiden Zellpopulationen tragen wahrscheinlich zur allgemeinen Veränderung der GABAergen Hemmung, zu einer veränderten Erregungs- / Hemmungsbalance und zu einer verminderten Fähigkeit zur Modulation der Hemmung im Hippocampus gealterter Nagetiere bei. Sie können auch Störungen in der Ausbreitung von Gamma-Oszillationen und veränderte Aktivitätszeiten zwischen CA3 und CA1 erklären. SST-positive Interneurone des Hippocampus scheinen besonders anfällig für altersbedingte Neuropathologie zu sein, und der Verlust dieser Interneurone im Hilus unterscheidet zwischen guten und schlechten Gedächtnisleistungen während des Alterns von Ratten.

Die Aktivität von PV-Neuronen und SST-Interneuronen im Hippocampus wird durch M1-Muskarinrezeptoren gesteuert, die wiederum als Hauptziel der Pharmakotherapie bei Demenz identifiziert wurden und in einem Mausmodell der frühen Seneszenz herunterreguliert werden. In unserer Arbeit konnten wir kürzlich die Rolle einer Untergruppe von Hippocampus-SST-Interneuronen bei der Codierung des Kontextgedächtnisses nachweisen und wichtige molekulare Komponenten dieser Zellen identifizieren, darunter den Transkriptionsfaktor CREB, das Neuropeptid Y und den M1-Rezeptor.

Wir postulieren, dass PV- und SST-Interneurone die Konsequenzen des cholinergen Abbaus auf die synaptische Alterung im Hippocampus vermitteln und somit als Zielorte für die Therapie und kognitive Verbesserung dienen können. In diese Projekt verfolgen wir daher die folgenden Ziele:

1. Wir untersuchen Auswirkungen von Langzeitänderungen in der Aktivität von Interneuronen und den von ihnen kontrollierten Netzwerken auf die Zusammensetzung und Funktion der exzitatorischen Synapsen des Hippocampus.
2. Wir induzieren gezielt Veränderungen in den molekularen Komponenten, die die Aktivität der Interneurone und der hippocampalen Netzwerkfunktion kontrollieren, mit dem Ziel dem Verlust kognitiver Leistungen im Alter entgegenzuwirken.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Prof. Dr. Daniela Dieterich, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 31.12.2021

GRK 2413/1 - SynAge TP02 - "Autophagy mechanisms in the aging hippocampus"

Autophagie ist für die Aufrechterhaltung der normalen synaptischen Funktion von wesentlicher Bedeutung. Eine erhöhte Autophagie wurde unter neurodegenerativen Bedingungen beobachtet, kann aber auch Neuronen vor der Toxizität intra- und extrazellulärer Aggregate schützen.

Die Kontrolle der Autophagie im Gehirn erfolgt über den mTOR-Signalweg, der für das synaptische Beschneiden während der Entwicklung erforderlich ist und die Autophagie mit dem Zustand der Stoffwechselaktivität verknüpft. Die Wege, die die Autophagie kontrollieren und ihre Wirkung auf die synaptische Proteostase im alternden Gehirn haben, wurden jedoch bisher nicht angesprochen.

Ein neuer Regulator dieser Prozesse ist die Serin / Threonin-Kinase Ndr2. Kinasen der NDR-Familie sind an der Steuerung der Proliferation und Differenzierung sowie der Apoptosesignalisierung beteiligt und spielen zudem eine Wichtige Rolle bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems.

Wir postulieren, dass Ndr2 einen neuartigen und wirksamen Faktor zur Steuerung der Autophagie-Induktion im Gehirn darstellt und eingesetzt werden kann, um bei altersbedingten Defiziten der Autophagie regulierend einzugreifen. In diesem Projekt untersuchen wir daher die Auswirkungen einer veränderten mTOR-abhängigen autophagischen Aktivität im alternden Hippocampus auf die Hippocampus-Physiologie und das Hippocampus-abhängige Verhalten. Darüber hinaus analysieren wir mit gezielten molekularen und pharmakologischen Intervention die intrazellulären Signalwege, insbesondere im Hinblick auf die Rolle der Serin-Threonin-Kinase Ndr2, und ihr Potential als Ziel für therapeutische Interventionen.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Projektbearbeitung: Dr. Gürsel Caliskan
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.04.2018 - 31.03.2020

CBBS Science Campus: Elucidating the role of ventral hippocampal network oscillations in fear memory persistence

Emotional bedeutsame Ereignisse können zur Ausbildung lang-anhaltender und lebhafter Erinnerungen führen. Diese Erinnerungen wiederum stützen sich auf ein hirnweites Netzwerk in dem neuronale Zellen über spezifische rhythmische Netzwerkaktivitätsmuster miteinander kommunizieren. Der ventrale Teil des Hippokampus, der in seinem autoassoziativen CA3-Netzwerk typische Netzwerkaktivitätsmuster in Form von Gamma-Oszillationen und sogenannten Sharp Wave Ripples erzeugt, ist ein zentraler Knoten in diesem Netzwerk. Er ist dabei anatomisch und physiologisch eng mit der Amygdala als einer Schlüsselregion der Emotionsverarbeitung verbunden. Beide Hirnareale und ihre Interaktion werden durch die cholinergen Systeme des Septums gesteuert, die dafür bekannt sind Stress, Erregung und verschiedene Aktivitätsmodi während des Schlafes zu vermitteln. Daher ist die Kommunikation innerhalb und über diese neuronalen Schaltkreise hinweg entscheidend für die Bildung und langfristige Speicherung gesunder emotionaler Erinnerungen. Defizite in diesen Funktionen hingegen können zur Entstehung von Angst- und Angststörungen wie der posttraumatischen Belastungsstörung führen.

In diesem Projekt wollen wir der Frage nachgehen, wie die Netzwerk-Oszillationen im ventralen Hippokampus im Zusammenspiel mit der Amygdala wirken und die Konsolidierung von Furchtgedächtnissen vermitteln. Wir vermuten, dass verstärkte Netzwerkoszillationen im ventralen Hippokampus ein Risikofaktor für übersteigertes Furchtgedächtnis sind und der Amygdala eine Möglichkeit zur verstärkten Einflussnahme auf die Gedächtnisspeicherung bieten. Wir werden neueste pharmako- und optogenetische Interventionsmethoden nutzen, um die zugrunde liegenden Mechanismen zu hinterfragen und neue Strategien für gezielte therapeutische Interventionen zu entwickeln.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Dr. Stefanie Kliche, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, OVGU; Prof. Dr. Christian Freund, FU Berlin
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

ADAPtive T Zell Migration ins gestresste Hirn

Die Protein ADAP und SKAP55 bilden einen molekularen Komplex zur Regulation der Adhäsion und Migration von T-Zellen. Unsere Untersuchungen der laufenden Förderperiode zeigen, dass die beiden Proteine die Bildung membranassoziierter Proteingerüste und die Aktinfilamentorganisation kontrollieren. Wir werden nun ihren Beitrag zur aktinvermittelten Migration von T-Zellen mit Hilfe struktureller, biochemischer und molekularbiologischer Techniken charakterisieren. Die gewonnenen mechanistischen Erkenntnisse werden wir nutzen, um in Mäusen die Rolle von ADAP-SKAP55 sowie ihrer Interaktionspartner bei der stressinduzierten T-Zell-Infiltration der Hirnhäute und den davon unterstützten kognitiven Prozessen und bei der Bewältigung traumatischer Stresserfahrungen aufzuklären.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2019 - 31.12.2019

CBBS - Life Cell Imaging System

Für die Entwicklung und Funktion von Nervenzellen ist die koordinierte Regulation intrazellulärer Signale von entscheidender Bedeutung. Diese Signale kontrollieren den Zellmetabolismus, die Wirkung genetischer Programme und auch die Reaktion auf elektrische und chemische Signale (Hormone, Transmitter), die auf diese

Zellen einwirken. Eine Vielzahl von Beispielen belegt wie entscheidend Fehlfunktionen solcher intrazellulärer Signalwege an der Entstehung neuronaler Entwicklungsstörungen (z.B. der RAS/MAPK Signalweg bei RASopathien), aber auch neuropsychiatrischer und neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt sind. Damit bieten diese intrazellulären Signalwege exzellente Ansatzpunkte für pharmakologische Therapien.

Leider ist jedoch die Wirkungsweise, Dynamik und das Zusammenspiel verschiedener Signalwege in den verschiedenen neuronalen Zelltypen bisher nicht hinreichend verstanden. Dies ist insbesondere auf die Vielfalt von Zellen in neuronalen Netzen zurückzuführen, die mit typischen biochemischen Methoden (z.B. Westernblot Analysen) nicht abgebildet werden konnte. Auch die Dynamik der Signalwege konnte bisher nur unzureichend untersucht werden. Mit der Entwicklung neuartiger Biosensoren können diese Einschränkungen nun überwunden werden. Diese Biosensoren beruhen auf veränderten Proteinmolekülen, deren Aktivierung zur Emission von Fluoreszenzsignalen unterschiedlicher Wellenlänge führen und die mit genetischen Vektoren in (genetisch entsprechend definierbare) Zellen eingebracht werden können.

Mithilfe des Life Cell Imaging Systems untersuchen wir nun diese intrazellulären Signale mit hoher Sensitivität, Auflösung und Aufnahmegeschwindigkeit in dissoziierten Zellen und in organotypischen Schnitten. Darüber hinaus manipulieren wir diese Signale durch neue chemooptogenetische Methoden. Hierbei werden lichtreaktive Proteine mit den Komponenten der Signalwege so gekoppelt dass es möglich wird ihre Aktivität und intrazelluläre Lokalisation durch ein externes Lichtsignal zu steuern. Die aus den Manipulationen folgenden morphologische Veränderungen und elektrische Aktivitäten in diesen lebenden neuronalen Zellen werden dabei mit entsprechend hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung verfolgt. So identifizieren wir die entscheidenden molekularen Komponenten neuronaler Erkrankungen und überprüfen ihr Potential als Ziel therapeutischer Interventionen.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Prof. Dr. Anna Fejtova, Universität Erlangen-Nürnberg; Prof. Dr. Martin Zenker, OVGU Magdeburg
Förderer: Bund - 01.07.2019 - 30.06.2022

GeNeRARE - Deutsches Forschungsnetzwerk für RASopathien

Der Begriff "RASopathien" beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen mit konstitutiver Dysregulation der RAS-Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK). Die Pathogenese kann auf funktionssteigernde Mutationen in Agonisten des Weges (z. B. PTPN11 / SHP2, SOS, RAS, RAF) oder auf funktionsstörende Mutationen in seinen Antagonisten (wie NF1, SPRED1) zurückzuführen sein. Zur Gruppe der RASopathien gehören das Noonan-Syndrom (NS; OMIM 163950), das cardiofaziokutane (CFC) -Syndrom (OMIM 115150), das Costello-Syndrom (OMIM 218040), das Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen, NSML (OMIM 115100), Neurofibromatose Typ 1 (NF1; OMIM 162200) und NF1-artiges Legius-Syndrom (NFLS; OMIM 611431). Derzeit sind Mutationen in fast 20 verschiedenen Genen bekannt die den verschiedenen Arten von RASopathien zugrunde liegen. Das Konzept des GeNeRARE-Konsortiums sieht vor, klinische Wissenschaftler und Grundlagenwissenschaftler aus dem Bereich der zellulären Biologie mit Experten aus der Neurobiologie, der Neuropädiatrie / klinischen Neurophysiologie und der Herz-Kreislauf-Forschung zusammenzubringen und so die klinisch relevantesten Probleme in dieser Gruppe von Krankheiten anzugehen. Wir glauben, dass das Verständnis der Komplexität dieser Gruppe seltener Krankheiten einen multidisziplinären und multimodalen Ansatz erfordert. Unser Teilprojekt wird die Rolle einer gestörten GABAergen Funktion bei der Entwicklung von neurokognitiven Defiziten in RASopathie-Modellen bestimmen. GABAerge Hemmung ist von entscheidender Bedeutung für die Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit, Plastizität und des Informationsflusses im zentralen Nervensystem. Die Verwendung konditionaler Mausmutanten erlaubt die spezifische Expression ausgewählter hyperaktivierende Mutationen des Ras-MAPK-Weges (PTPN11D61Y, KRASV14I) in GABAergen Interneuronen und die Untersuchung ihrer Auswirkungen auf das kognitive, emotionale und soziale Verhalten. GABA-abhängige neuronale Aktivitätsmuster werden sowohl in vitro als auch in vivo als Korrelat einer RASopathie-assoziierte Störung in der Informationsverarbeitung untersucht. Durch die Aufklärung mutationsinduzierter intrazellulärer Signalmechanismen in definierten Subpopulationen solcher Interneurone möchten wir dann neue therapeutische Ansatzpunkte identifizieren. Diese werden abschließend mithilfe einer pharmakologischen Modulation des Ras-MAPK-Signalwegs und der GABAergen Übertragung in unseren interneuronenspezifischen RASopathie-Modellen validiert

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Projektbearbeitung: M.Sc. Evangelia Pollali, Dr. rer. nat. Thomas Munsch, Dr. rer. nat. Gürsel Caliskan
Kooperationen: Dr. Thomas Munsch, Institut für Physiologie, OVGU Magdeburg
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.02.2017 - 31.07.2021

ABINEP M2-project 5: Modulation verhaltensrelevanter Oszillationen durch Interneuron-Netzwerke

In diesem Projekt werden die Mechanismen der Entstehung und Modulation von rhythmischen Netzwerkaktivitäten, insbesondere von gamma Rhythmen und sogenannten "Sharp-Wave-Ripples" im Hippokampus untersucht. Diese Rhythmen sind von grundlegender Bedeutung für die Speicherung und den Abruf von Gedächtnissen und die Ausbildung emotionaler Zustände. Wir interessieren uns insbesondere für die molekularen und zellulären Prozesse in bestimmten Subgruppen hemmender GABAerger Interneurone hierbei und adressieren diese Fragen unter Anwendung von mathematischer Modellierung in einer Kombination von zellulärer und Systemphysiologie. Molekulare Interventions- und Bildgebungsmethoden (genetische Modelle, virale Manipulationen), sowie einer detaillierten Verhaltensanalytik werden eingesetzt um die zugrundeliegenden Mechanismen und ihre Bedeutung für die Verhaltenssteuerung aufzuklären.

Projektleitung: Dr. Dr. Anne Albrecht
Projektbearbeitung: Dr. Anke Müller, Elisa Redavide
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2017 - 31.08.2020

CBBS Neuronetzwerk 12: Autophagy mechanisms in stress-induced neuro- and psychopathology

Autophagie in Lysosomen ist einer der zellulären Hauptwege, um insbesondere langlebige Proteine abzubauen. Für neuronale Zellen sind Störungen der Autophagie besonders verheerend, da Proteinanreicherungen zu zellulären Funktionsstörungen und Zelltod zu neurodegenerativen Erkrankungen führen können. Eine Förderung der Autophagie-Rate wurde daher bislang im Kampf gegen neurodegenerative Erkrankungen untersucht. Doch Autophagie scheint eine weitaus umfassendere Rolle dabei zu spielen, wie das Gehirn allgemein Herausforderungen begegnet und verarbeitet. Dabei scheint Autophagie zellprotektiv zu wirken und zur Aufrechterhaltung synaptischer Funktionen beizutragen. Tatsächlich wurde in vivo aktive Autophagie bei erfolgreichen anti-depressiven Therapien beobachtet und somit könnte Autophagie als therapeutischer Ansatz für stress-induzierte psychische Erkrankungen relevant sein. Inwiefern allerdings Autophagie die Funktion und Entwicklung von Synapsen beeinflusst und wie genau Autophagie zu Stressresilienz auf zellulärer und neuronaler Netzwerkebene beiträgt ist kaum erforscht. Daher wollen wir im vorgeschlagenen Projekt die grundsätzlichen Mechanismen von Autophagie mittels neuronaler Zellkulturen in vitro sowie deren Rolle in einem etablierten Stressmodell in vivo untersuchen. Molekulare Veränderungen der Autophagie und deren Einfluss auf Proteintranslation werden in zellulären Stressmodellen in vitro analysiert. Dabei identifizierte molekulare Kandidaten werden anschließend auf eine mögliche Modulation langfristiger Stress-induzierter Verhaltensänderungen in vivo getestet. Die dabei erworbenen Erkenntnisse können somit mögliche Ansatzpunkte für eine zukünftige pharmakologische Behandlung von Autophagie-abhängigen Erkrankungen liefern.

Projektleitung: Dr. habil. Eike Budinger
Projektbearbeitung: M.Sc. Rituparna Bhattacharjee, PD Dr. Jürgen Goldschmidt
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.11.2016 - 30.04.2021

ABINEP M1-project 2: Development of new techniques for visualization of neuroinflammatory processes during infections and autoimmunity diseases of the brain

ABINEP Module 1:

Diseases of the brain are common, serious and cover diseases, such as stroke and Dementia as well as autoimmunity disease and inflammation of the brain. Especially in an aging population such as Saxony-Anhalt brain diseases occur more frequently. An important feature is that they are all associated with inflammation responses. Therefore, understanding of the regulation and function of these disease-specific neuroinflammatory

processes is the key to reach a better prevention and therapy of each disease in the brain.

Neuroinflammation can cause or impair a brain disease, e.g. the autoimmune disease multiple sclerosis and in later stages of the Alzheimer neurodegeneration. Otherwise, neuroinflammation can prevent the brain from damages, e.g. during infections and stroke. Interestingly, neuroinflammatory reactions are disease-specific and show an intensive alternating regulation of brain cells (astrocytes, neurons, microglia) with cells of the immune system. Particularly, this largely limited characterized interaction of brain cells with immune cells during diseases of the brain will be analyzed in module 1.

7. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Aleshin, Stepan; Ziman, Gergo; Kovács, Ilona; Braun, Jochen

Perceptual reversals in binocular rivalry - improved detection from OKN

Journal of vision - Rockville, Md.: ARVO, Volume 19, issue 3 (2019), article 5, insgesamt 18 Seiten;

[Imp.fact.: 2.089]

Ambrosen, Karen S.; Eskildsen, Simon F.; Hinne, Max; Krug, Kristine; Lundell, Henrik; Schmidt, Mikkel N.; Gerven, Marcel A. J.; Mørup, Morten; Dyrby, Tim B.

Validation of structural brain connectivity networks - the impact of scanning parameters

NeuroImage - Orlando, Fla.: Academic Press, Volume 204 (2020), article 116207, insgesamt 13 Seiten;

[Imp.fact.: 5.812]

Andres-Alonso, Maria; Ammar, Mohamed Raafet; Butnaru, Ioana; Gomes, Guilherme M.; Acuña Sanhueza, Gustavo; Raman, Rajeev; Yuanxiang, PingAn; Borgmeyer, Maximilian; Lopez-Rojas, Jeffrey; Raza, Syed Ahsan; Brice, Nicola; Hausrat, Torben J.; Macharadze, Tamar; Diaz-Gonzalez, Silvia; Carlton, Mark; Failla, Antonio Virgilio; Stork, Oliver; Schweizer, Michaela; Gundelfinger, Eckart D.; Kneussel, Matthias; Spilker, Christina; Karpova, Anna; Kreutz, Michael R.

SIPA1L2 controls trafficking and local signaling of TrkB-containing amphisomes at presynaptic terminals

Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Volume 10 (2019), article number 5448, insgesamt 17 Seiten;

[Imp.fact.: 11.878]

Ardi, Z.; Richter-Levin, A.; Xu, L.; Cao, X.; Volkmer, H.; Stork, Oliver; Richter-Levin, G.

The role of the GABAA receptor Alpha 1 subunit in the ventral hippocampus in stress resilience

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Volume 9 (2019), article number 13513, insgesamt 11 Seiten;

[Imp.fact.: 4.011]

Billing, Ulrike; Jetka, Tomasz; Nortmann, Lukas; Wundrack, Nicole; Komorowski, Michal; Waldherr, Steffen; Schaper, Fred; Dittrich, Anna

Robustness and information transfer within IL-6-induced JAK/STAT signalling

Communications biology - London: Springer Nature, Vol. 2.2019, Art. 27, insgesamt 14 S.;

Blanco-Redondo, Beatriz; Nuwal, Nidhi; Kneitz, Susanne; Nuwal, Tulip; Halder, Partho; Liu, Yiting; Ehmann, Nadine; Scholz, Nicole; Mayer, Annika; Kleber, Jörg; Kähne, Thilo; Schmitt, Dominique; Sadanandappa, Madhumala K.; Funk, Natalja; Albertova, Viera; Helfrich-Förster, Charlotte; Ramaswami, Mani; Hasan, Gaiti; Kittel, Robert J.; Langenhan, Tobias; Gerber, Bertram; Buchner, Erich

Implications of the Sap47 null mutation for synapsin phosphorylation, longevity, climbing proficiency and behavioural plasticity in adult Drosophila

The journal of experimental biology - Cambridge, Volume 222, issue 19 (2019), article jeb203505;

[Imp.fact.: 3.017]

Bongartz, Hannes; Gille, Karen; Hessenkemper, Wiebke; Mandel, Katharina; Lewitzky, Marc; Feller, Stephan M.; Schaper, Fred

The multi-site docking protein Grb2-associated binder 1 (Gab1) enhances interleukin-6-induced MAPK-pathway activation in an SHP2-, Grb2-, and time-dependent manner

Cell communication and signaling - London: Biomed Central, Volume 17 (2019), Article 135, insgesamt 23 Seiten;

[Imp.fact.: 5.111]

Bridge, Holly; Bell, Andrew H.; Ainsworth, Matthew; Sallet, Jerome; Premereur, Elsie; Ahmed, Bashir; Mitchell, Anna S.; Schüffelgen, Urs; Buckley, Mark; Tandler, Benjamin C.; Miller, Karla L.; Mars, Rogier B.; Parker, Andrew J.; Krug, Kristine

Preserved extrastriate visual network in a monkey with substantial, naturally occurring damage to primary visual cortex

eLife - Cambridge: eLife Sciences Publications, Volume 8 (2019), article e42325, insgesamt 29 Seiten;

Coors, Andreas; Brosch, Marcel; Kahl, Evelyn; Khalil, Radwa; Michels, Birgit; Laub, Annegret; Franke, Katrin; Gerber, Bertram; Fendt, Markus

Rhodiola rosea root extract has antipsychotic-like effects in rodent models of sensorimotor gating

Journal of ethnopharmacology - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 235.2019, S. 320-328;

[Imp.fact.: 3.414]

Feldman, Ruth; Braun, Anna Katharina; Champagne, Frances A.

The neural mechanisms and consequences of paternal caregiving

Nature reviews / Neuroscience - London: Nature Publ. Group, Bd. 20.2019, S. 205-224;

[Imp.fact.: 33.162]

Gerber, Bertram; König, Christian; Fendt, Markus; Andreatta, Marta; Romanos, Marcel; Pauli, Paul; Yarali, Ayse

Timing-dependent valence reversal - a principle of reinforcement processing and its possible implications

Current Opinion in Behavioral Sciences - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 26.2019, S. 114-120;

[Imp.fact.: 3.422]

Heil, Peter; Peterson, Adam J.

Nelson's notch in the rate-level functions of auditory-nerve fibers might be caused by PIEZO2-mediated reverse-polarity currents in hair cells

Hearing research - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Volume 381 (2019), article 107783;

[Imp.fact.: 2.952]

Huang, Ying; Heil, Peter; Brosch, Michael

Associations between sounds and actions in early auditory cortex of nonhuman primates

eLife - Cambridge: eLife Sciences Publications, Volume 8 (2019), article e43281, insgesamt 22 Seiten;

Ivens, Sebastian; Çalkan, Gürsel; Papageorgiou, Ismini; Cesetti, Tiziana; Malich, Ansgar; Kann, Oliver; Heinemann, Uwe; Stork, Oliver; Albrecht, Anne

Persistent increase in ventral hippocampal long-term potentiation by juvenile stress - a role for astrocytic glutamine synthetase

Glia - Bognor Regis [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 67.2019, 12, S. 2279-2293;

[Imp.fact.: 5.829]

Klepsch, Oliver; Namer, Lise Sarah; Köhler, Nadine; Kaempfer, Raymond; Dittrich, Anna; Schaper, Fred

Intragenic regulation of SOCS3 isoforms

Cell communication and signaling - London: Biomed Central, Volume 17 (2019), 1, Artikel 70, insgesamt 15 Seiten;

[Imp.fact.: 5.111]

Krzyanowska, Marta; Steiner, Johann; Pieniak, Dorota; Karnecki, Karol; Kaliszan, Micha; Wierowski, Marek; Rbaa, Krzysztof; Brisch, Ralf; Braun, Anna Katharina; Jankowski, Zbigniew; Kosmowska, Monika; Chociej, Joanna; Gos, Tomasz

Ribosomal DNA transcription in prefrontal pyramidal neurons is decreased in suicide

European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 269.2019, insges. 9 S.;

[Online first]

[Imp.fact.: 3.192]

König, Christian; Khalili, Afshin; Niewalda, Thomas; Gao, Shiqiang; Gerber, Bertram

An optogenetic analogue of second-order reinforcement in Drosophila

Biology letters - London: Soc., Bd. 15.2019, 7, S. 1-5;

[Imp.fact.: 3.323]

Large, Imogen; Pellicano, Elizabeth; Mojzisch, Andreas; Krug, Kristine

Developmental trajectory of social influence integration into perceptual decisions in children

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America - Washington, DC: National Acad. of Sciences, Bd. 116.2019, 7, S. 2713-2722;

Macharadze, Tamar; Budinger, Eike; Brosch, Michael; Scheich, Henning; Ohl, Frank W.; Henschke, Julia

Early sensory loss alters the dendritic branching and spine density of supragranular pyramidal neurons in rodent primary sensory cortices

Frontiers in neural circuits - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 13.2019, Art.-Nr. 61, insges. 22 S.; [Imp.fact.: 3.101]

Martínez-Rodríguez, Elena; Martín-Sánchez, Ana; Coviello, Simona; Foiani, Cristina; Kul, Emre; Stork, Oliver; Martínez-García, Fernando; Nacher, Juan; Lanuza, Enrique; Santos, Mónica; Agustín-Pavón, Carmen

Lack of MeCP2 leads to region-specific increase of doublecortin in the olfactory system

Brain structure & function - Berlin: Springer, Bd. 224.2019, 4, S. 1647-1658; [Imp.fact.: 3.622]

Reeh, Heike; Rudolph, Nadine; Billing, Ulrike; Christen, Henrike; Streif, Stefan; Bullinger, Eric; Schliemann-Bullinger, Monica; Findeisen, Rolf; Schaper, Fred; Huber, Heinrich; Dittrich, Anna

Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression - fusing experimental insights and dynamic modelling

Cell communication and signaling - London: Biomed Central, Vol. 17.2019, 1, Art. 17:46, insgesamt 21 Seiten; [Imp.fact.: 5.111]

Schicknick, Horst; Henschke, Julia U.; Budinger, Eike; Ohl, Frank W.; Gundelfinger, Eckart D.; Tischmeyer, Wolfgang

β -adrenergic modulation of discrimination learning and memory in the auditory cortex

European journal of neuroscience - Oxford [u.a.]: Wiley, Bd. 50.2019, 7, S. 3141-3163; [Imp.fact.: 2.784]

Thiele, Sven; Heise, Sandra; Hessenkemper, Wiebke; Bongartz, Hannes; Fensky, Melissa; Schaper, Fred; Klamt, Steffen

Designing optimal experiments to discriminate interaction graph models

IEEE ACM transactions on computational biology and bioinformatics - New York, NY: IEEE, Bd. 16.2019, 3, S. 925-935; [Imp.fact.: 2.896]

Thum, Andreas S.; Gerber, Bertram

Connectomics and function of a memory network - the mushroom body of larval *Drosophila*

Current opinion in neurobiology - Philadelphia, Pa.: Current Biology, Bd. 54.2019, S. 146-154; [Imp.fact.: 6.014]

Toshima, Naoko; Kantar Weigelt, Melisa; Weiglein, Alie; Boetzel, Fabian A.; Gerber, Bertram

An amino-acid mixture can be both rewarding and punishing to larval *Drosophila*

The journal of experimental biology - Cambridge, 2019, article jeb209486; [Online first]

Verhagen, Lennart; Gallea, Cécile; Folloni, Davide; Constans, Charlotte; Jensen, Daria E. A.; Ahnine, Harry; Roumazeilles, Léa; Santin, Mathieu; Ahmed, Bashir; Lehericy, Stéphane; Klein-Flügge, Miriam C.; Krug, Kristine; Mars, Rogier B.; Rushworth, Matthew F. S.; Pouget, Pierre; Aubry, Jean-François; Sallet, Jerome

Offline impact of transcranial focused ultrasound on cortical activation in primates

eLife - Cambridge: eLife Sciences Publications, Volume 8 (2019), article e40541, insgesamt 28 Seiten; [Imp.fact.: 7.551]

Wasmuht, D. F.; Parker, A. J.; Krug, Kristine

Interneuronal correlations at longer time scales predict decision signals for bistable structure-from-motion perception

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Volume 9 (2019), article number 11449, insgesamt 15 Seiten;

[Imp.fact.: 4.011]

Weiglein, Alie; Gerstner, Florian; Mancini, Nino; Schleyer, Michael; Gerber, Bertram

One-trial learning in larval Drosophila

Learning & memory - Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Bd. 26.2019, 4, S. 109-120;

[Imp.fact.: 2.373]

BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

Bock, Jörg

Neurobiologische und epigenetische Auswirkungen perinataler Stresserfahrungen auf die Entwicklung von Gehirn und Verhalten

Familien unter Hoch-Stress - Stuttgart: Klett-Cotta, S. 47-72, 2019

Rathi, Sanchit; Deckert, Martin; Lippert, Michael; Ohl, Frank W.; Brosch, Michael; Schmidt, Bertram

Low cost artificial cortex phantom for the early-stage evaluation of microelectrode arrays

14. Magdeburger Maschinenbau-Tage 2019 - Magdeburger Ingenieurtag - 24. und 25. September 2019 : Tagungsband - Magdeburg: Otto von Guericke Universität Magdeburg, Fakultät Maschinenbau, Institut für Mobile Systeme - Lehrstuhl Mechatronik, S. 151-155;

[Tagung: 14 MMT 2019, 24. und 25. September 2019, Magdeburg]

HERAUSGEBERSCHAFTEN

Pantazopoulos, Harry; Gamble, Karen; Stork, Oliver; Amir, Shimon

Circadian rhythms in regulation of brain processes and role in psychiatric disorders

New York, NY: Hindawi, 2018, 1 Online-Ressource ;

[Special issue published in NeuralPlasticity]

DISSERTATIONEN

Hilgardt, Christiane; Marwan, Wolfgang [GutachterIn]

Biologische Variabilität bei der Musterbildung von 'Dictyostelium discoideum'

Magdeburg Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2010, X, 168 S., Ill., graph. Darst., 30 cm

Madencioglu Kul, Deniz Ashan; Stork, Oliver [AkademischeR BetreuerIn]

Roles of the Hippo pathway kinase Ndr2 in neural development and behavior

Magdeburg, 2019, xii, 87 Blätter, Illustrationen, Diagramme, 30 cm;

[Literaturverzeichnis: Blatt 76-86]