



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

NAT

FAKULTÄT FÜR  
NATURWISSENSCHAFTEN

# Forschungsbericht 2020

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 Nervennetze nachbilden.

### **Prof. Bertram Gerber - Taufliegen**

Wir untersuchen den Erwerb und die Speicherung von Gedächtnissen, sowie die Umsetzung dieser Gedächtnisse in das Verhalten, anhand der Taufliege *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 - 31.03.2021

### **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 2<sup>nd</sup> 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 - 31.03.2021

### **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  
**Kooperationen:** Feldman, Prof. Ruth, Interdisciplinary Center (IDC), Herzliya, Israel  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2019 - 31.03.2021

### **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:** apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock  
**Kooperationen:** Gos, PD Dr. med. Tomasz, Medizinische Universität Gdansk  
**Förderer:** Haushalt - 01.11.2019 - 31.03.2021

### **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. Anna Katharina Braun  
**Projektbearbeitung:** apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock  
**Kooperationen:** Bock, PD Dr. Jörg, Institut für Biologie  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2019 - 31.03.2021

### **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:** Gos, PD Dr. med. Tomasz, Medizinische Universität Gdansk  
**Förderer:** Haushalt - 01.11.2019 - 31.03.2021

### **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. 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. Tomasz, Medizinische Universität Gdansk; Bock, PD Dr. Jörg, Institut für Biologie  
**Förderer:** Haushalt - 01.11.2019 - 31.03.2021

### **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  
**Kooperationen:** Bock, PD Dr. Jörg, Institut für Biologie; Maroun, Prof. Dr. Mouna, Haifa University, Israel; Akirav, Prof. Dr. Irit, Haifa University, Isreal  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2020 - 31.07.2023

### **Adaptive strukturelle und funktionelle Gehirnplastizität nach konsekutiver Stresserfahrung: Analysen zur Rolle von Cannabinoid-Rezeptoren als Vermittler von Resilienz**

Stresserfahrungen während der Kindheit und Jugend (early life stress, ELS) sind Risikofaktoren für die Entstehung psychischer Erkrankungen, die im Verlauf der Pubertät und im Erwachsenenalter entstehen können. Tierexperimentelle Studien befassten sich bisher überwiegend mit den Auswirkungen eines einzelnen Stressereignisses, im "normalen Leben jedoch" sammelt ein Individuum unterschiedliche Stressoren im Verlauf verschiedener Entwicklungsphasen. In einem "top-down Ansatz wollen wir an einem Tiermodell zu konsekutivem ELS folgende Fragen beantworten: potenzieren sich die pathologischen Auswirkungen konsekutiver ELS und führen damit zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Stressoren, indem sie langfristig zu gehirnstrukturellen und -funktionellen Veränderungen und damit zu Verhaltenspathologien führen? Oder können konsekutive ELS die Plastizität und Anpassungsfähigkeit von Gehirn und Verhalten stimulieren und damit ein Individuum resilient gegenüber späteren Stressoren machen und damit das Risiko neuropathologischer Veränderungen reduzieren (stress inoculation)? Auf mechanistischer Ebene werden zwei komplementäre Hypothesen zur ELS-induzierten



Gehirnplastizität überprüft: Erstens, postulieren wir a) daß die mPFC-amygdala-n. accumbens Schaltkreise von zentraler Bedeutung für das funktionelle Verständnis von Stressvulnerabilität und -resilienz sind, da sich ihre synaptischen Verbindungen während der von uns gewählten Entwicklungszeitfenster für ELS entwickeln und an Umweltbedingungen anpassen; b) daß die Langzeitkonsequenzen der ELS-induzierten Resilienz bzw. Vulnerabilität durch aktivitätsinduzierte Veränderungen synaptische Plastizitätsproteine in distinkten neuronalen Ensembles vermittelt werden, die c) langfristig zu Veränderungen synaptischer Verschaltungsmuster führen und damit entweder die neuronale Plastizität verringern (Vulnerabilität) oder erhöhen (Resilienz), und d) daß geschlechtsspezifische Unterschiede existieren. Zweitens postulieren wir, daß ELS-induzierte Resilienz e) vermittelt wird durch Veränderungen der Cannabinoidrezeptoren (insbesondere CB1), f) deren Expression durch ELS epigenetisch reprogrammiert wird. Mittels Chip-sequencing wird darüber hinaus ein screening für neue Gentargets durchgeführt, um unter anderem auch Proteine zu identifizieren, die Bestandteil von CB1-aktivierbaren Signalkaskaden sind. Hinsichtlich therapeutischer Ansätze wird überprüft in welcher Weise die pharmakologische Beeinflussung endocannabinoider Funktion zu einer "Normalisierung" der ELS-induzierten neuronalen und synaptischen Veränderungen im Gehirn führt. Da - trotz umfangreicher Evidenzen klinische Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im Auftreten psychischer Erkrankungen - die Mehrzahl der tierexperimentellen Studien nur männliche Tiere untersuchen, wird ein weiterer Focus auf geschlechtsspezifischen Unterschieden von ELS-induzierter Vulnerabilität und Resilienz liegen.

---

**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) - 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. 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. 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  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Andrew Parker  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.10.2020 - 31.03.2022

### **Entwicklung einer Plattform für hochauflösende Magnetische Resonanz Spektroskopie (MRS) (7T) in Primaten in vivo**

Mit diesem Projekt planen wir in Magdeburg eine neue Technologieplattform einrichten, um die MR-Spektroskopie (MRS) im visuellen Kortex des Rhesusaffen zu ermöglichen, die MRS-Messungen mit der Aufzeichnung und Manipulation physiologischer Signale im MR-Scanner kombinieren soll. Magdeburg verfügt für Europa fast einzigartig über einen 7-Tesla-Hochfeld-MRT-Scanner, in dem auch die Rhesusaffen gebracht und gemessen werden können. Die Hochfeldstärke des Magdeburger Scanners ist ein wesentlicher Bestandteil bei der Einrichtung der vorgeschlagenen spektroskopischen Messungen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Kristine Krug  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2020 - 31.12.2020

### **SBF 1436/1 Start-up Funding - C05 "Intervening in circuits for cognitive resource allocation in primates"**

Der SFB 1436 hat das Ziel, neuronale Ressourcen auf allen Größenskalen zu untersuchen durch einen interdisziplinären Ansatz, welcher funktionelle und strukturelle Eigenschaften von kortikalen und subkortikalen Schaltkreisen mit Verhalten und Leistungsfähigkeit in Zusammenhang bringt und Interventionen untersucht. Technologische Fortschritte im Bereich der in vivo Gehirnbildgebung des menschlichen Gehirns sowie der multi-modalen Modellierung sollen eine Brücke zwischen Molekularen Studien an Tiermodellen und Verhaltensstudien an Versuchspersonen und Patienten bauen.

Projekt C05 des SFB 1436 - in Kollaboration mit Prof. Dr. Petra Ritter (Charite, Berlin) - verfolgt einen kombinierten theoretischen und empirischen Ansatz, um kausal - von den Neuronen bis zum Verhalten - zu untersuchen, wie die Ressourcenzuteilung in visuellen und parietalen Hirnregionen durch die Veränderung der funktionalen Verbindungen in dem der menschlichen Kognition am nächsten kommenden Tiermodell, dem Rhesusaffen, gesteuert werden kann.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Kristine Krug  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 20.02.2020 - 31.12.2021

### **CBBS: Kopfspule für hochauflösendes MRT (7T) in Primaten**

Die direkte elektrische Stimulation im Gehirn von Menschen ist ein wichtiges therapeutisches Mittel, z.B. kann die Tiefenhirnstimulation für Parkinson oder Depressionen Symptome lindern und Gehör-Prothesen können Schallwellen in elektrische Ströme übersetzen. Allerdings werden in vieler Hinsicht solche klinischen Anwendungen der direkten elektrischen Stimulation im Gehirn wie in einer "Blackbox" angewandt, also ohne genau in mechanistischer Weise zu verstehen, wie ein bestimmtes Stimulationsprogramm, seine spezifische Wirkung entfaltet und in wieweit dies von der stimulierten Hirnstruktur abhängt. Um die funktionalen Effekte direkt induzierter elektrischer Signale, wie sie in der Tiefenhirnstimulation im Menschen bereits in einigen wenigen Hirnstrukturen und Erkrankungen, z.B. Parkinson, verwendet werden, besser zu verstehen und gezielter auch für andere Krankheiten einsetzen zu können, planen wir Experimente mit elektrischer Gehirn-Stimulation im hochauflösenden 7T Siemens MRT am Leibniz-Institut in Magdeburg. Ein mechanistisches Verständnis soll zu einer patientengerechteren Anwendung führen.

Wir werden am 7T MRT des Leibniz-Institutes arbeiten und profitieren von der dortigen hohen Expertise und den Sequenzen, die für die Erforschung des menschlichen Gehirns in Gesundheit und Krankheit, eingerichtet wurde. Während die Sequenzen zur Messung nur eine geringe Anpassung zwischen Affe und Mensch benötigen, können die Kopfspulen, die zur Signalmessung benötigt werden, nicht einfach übernommen werden. Die Kopfspule muss für das bestmögliche Signal so geformt sein, dass sie nahe am Kopf des wesentlich kleineren Affen sitzt und dass sie spezifische Zugänge für das Ableiten von implantierten Elektroden hat.

**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. Kristine Krug  
**Projektbearbeitung:** Dr. Dr. Kentaroh Takagaki, Dr. Sameh Ben Hadj Hassen  
**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. 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:** 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, Bildung 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. Fred Schaper  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) // Land Sachsen-Anhalt - 16.07.2020 - 15.07.2030

### **Programm Forschungs Großgeräte - Zellsorter INST 272/284-1 FUGG**

Verschiedene Zelltypen in einem Organismus und sogar individuelle Zellen mit identischen Funktionen innerhalb eines Organs unterscheiden sich sowohl qualitativ als auch quantitativ in Bezug auf epigenetische Modifikationen, Transkriptom, Proteom und posttranslationale Modifikationen. Diese Heterogenität tritt auch in klonalen Zelllinien auf. Bis heute ist unser Wissen über die Vor- und Nachteile der zellulären Heterogenität für die Robustheit und Plastizität biologischer Systeme noch begrenzt. Ein besseres Verständnis der Gründe und Folgen der zellulären Heterogenität wird uns helfen, die potenziell pathologischen Konsequenzen einer verstärkten oder reduzierten Heterogenität zu verstehen. Neben der inhärenten Heterogenität eukaryontischer Zellen sind genetische Manipulationen dieser Zellen, mit Methoden wie z.B. CRISPR/Cas9, eine weitere Quelle für Heterogenität zwischen Zellen. Diese artifizielle Heterogenität kann das Ergebnis von Experimenten beeinflussen und somit den Wissensgewinn reduzieren. Um dies zu vermeiden, ist die Isolation von definierten Zelltypen, individuellen Zellen oder sogar einzelnen Zellkernen aus primären Geweben, *in vitro* Organmodellen oder (genetisch modifizierten) Zelllinien in der molekularbiologischen und biomedizinischen Forschung unvermeidbar. Diese ermöglichen 1.) die Konsequenzen und Gründe der inhärenten Heterogenität in physiologischen und pathophysiologischen Prozessen zu verstehen und 2) experimentelle Artefakte durch klonale Effekte zu reduzieren. Zellsorter ermöglichen, basierend auf fluoreszierenden Markern, Zellpopulationen und einzelne Zellen zu isolieren. Die so isolierten Zellen können entweder weiter kultiviert, oder direkt analysiert werden.

---

**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  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Frank Angenstein, Dr. Michael Kreutz  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2020 - 31.12.2020

#### **SFB 1436/1 Start-up funding - Z01 "Functional neural circuit analysis and small animal imaging in vivo"**

Das Serviceprojekt Z01 soll dem SFB neueste 'Engramm'-Technologien zur Verfügung stellen, mit denen die Anlegung von Gedächtnisspuren räumlich und zeitlich erfasst werden. Darüber hinaus werden Methoden etabliert, die es den beteiligten Arbeitsgruppen ermöglicht, die funktionelle synaptische Konnektivität in Netzwerken zu erfassen. Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie steht als nicht-invasive Bildgebungsmethode bei Kleintieren zur Darstellung von Hirnaktivität mit hoher räumlicher Auflösung zur Verfügung und kann mit opto- und chemogenetischen Methoden kombiniert werden.

---

**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  
**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:** Prof. Dr. Oliver Stork  
**Projektbearbeitung:** Ph. D. Gürsel Caliskan  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.04.2018 - 31.05.2021

#### **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 hinweites 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  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Dr. Anne Albrecht  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2020 - 31.12.2020

#### **SBF 1436/1 Start-up Funding - A07 "Molecular & cellular determinants of neural resources - Orexinergic modulation of neural resource"**

Wir werden das Potenzial orexinerger Neuromodulation und der Aktivierung des Wachsamkeitsystems zur Mobilisierung neuronaler Ressourcen durch Stimulierung der Interaktion von präfrontalem Kortex und Hippokampus und der Erhöhung neuronaler Plastizität im Hippocampus eruieren. Die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse werden mittels Verhaltens-, pharmakologische und virale Interventionen untersucht. In Verbindung mit anderen CRC-Projekten erwarten wir dadurch Einblicke in neuronale Schaltkreise und zelluläre Mechanismen, die dem Abbau kognitiver Fähigkeiten entgegen wirken können.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Oliver Stork  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2019 - 31.12.2020

### **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  
**Projektbearbeitung:** Ph. D. Gürsel Caliskan, Sarah Enrile  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Herbert Schwegler, Uni Magdeburg  
**Förderer:** Haushalt - 01.06.2019 - 31.12.2020

### **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  $\mu$ 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  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Daniela Dieterich, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Dr. Stefanie Kliche, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, OVGU  
**Förderer:** Haushalt - 01.02.2017 - 30.04.2021

### **DENDRITISCHE VERZWEIGUNG VON NEURONEN: SUBSTRAT-SPEZIFITÄT DURCH NDR2 UND PRÄZISE KONTROLLE DURCH FILAMIN A.**

Wesentlicher Bestandteil der Differenzierung neugeborener Neuronen ist die Ausbildung von Neuriten. Im erwachsenen Gehirn müssen Dendriten und Axone präzise verdrahtet sein um eine präzise Signalübertragung an ihren zahlreichen Synapsen zu gewährleisten. Die Architektur solcher neuronalen Schaltkreise bildet die Grundlage für die Informationsverarbeitung im Gehirn. Daher sind dendritische Verzweigungsmuster entscheidend für die Regulierung der Spezifität und Kapazität des synaptischen Inputs im sich entwickelnden und im erwachsenen Gehirn. In dieser Studie werden zwei intrazelluläre Komponenten, die Ndr2-Kinase und ihr kürzlich identifiziertes Substrat Filamin A, auf ihre Rolle bei der Neuritenverlängerung und dendritischen Arborisierung während der neuronalen Entwicklung *in vitro* untersucht.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock  
**Kooperationen:** Braun, Prof. Dr. Katharina; Institut für Biologie  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2020 - 01.07.2023

### **Inter- und transgenerationale Folgen frühkindlicher Traumatisierung auf die Expression des Oxytocin-Rezeptors**

Die durch Umwelterfahrungen gesteuerte funktionelle Entwicklung neuronaler Schaltkreise stellt ein grundlegendes Prinzip der Gehirnentwicklung dar. Während dieses Prozesses interagieren genetisch vorprogrammierte Mechanismen mit umweltbedingten und psychologischen "epigenetischen" Faktoren, was eine "Feinabstimmung" der neuronalen Netzwerke zur Folge hat, um sich optimal an die jeweils gegebenen Umweltbedingungen anzupassen. Eine steigende Anzahl an Befunden, auch aus unseren eigenen Studien, deutet darauf hin, dass sowohl negative als auch positive Umwelterfahrungen im frühen Leben die Reifung der Gehirns beeinflussen. Studien am Menschen sowie in verschiedenen Tiermodellen haben gezeigt, dass Negativerlebnisse in frühen Lebensphasen (early-life adversities; ELA), wie z.B. Stress, Missbrauch und Vernachlässigung in der Kindheit, die Entwicklung dysfunktionaler neuronaler Schaltkreise zur Folge haben können und somit einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung mentaler Erkrankungen wie Depressionen oder Angsterkrankungen darstellen. Darüber hinaus gibt es Anzeichen dafür, dass die durch ELA induzierten Verhaltens- und neuronalen Konsequenzen auf Folgegenerationen übertragen werden können. Die detaillierten Mechanismen, die der inter- und transgenerationalen Übertragung von ELA zugrunde liegen, sind jedoch noch wenig verstanden.

Basierend auf diesen Erkenntnissen ist es das Ziel dieses Projekts, die inter- und transgenerationale Übertragung von ELA-induzierten Veränderungen im Verhalten und in der Expression des präfrontalen und hippocampalen Oxytocin-Rezeptors (OxtR), einschliesslich der zugrunde liegenden epigenetischen Regulation, bei männlichen und weiblichen Nachkommen (F1- und F2-Generation) von stressexponierten Mäusemüttern (F0-Generation) zu untersuchen.

Wir erwarten, dass das Gehirn von Individuen, die ELA ausgesetzt waren, dysfunktionale neuronale Schaltkreise in präfrontalen und hippocampalen Arealen entwickelt, die die Verhaltensflexibilität und die Anpassung an die Umwelt beeinträchtigen. Wir werden uns auf das oxytocinerge System (insbesondere die Expression des OxtR) konzentrieren, basierend auf unseren früheren Untersuchungen, bei denen wir depressions-ähnliche und ADHS-ähnliche Verhaltensphänotypen bei ELA-Tieren, beeinträchtigtes mütterliches Fürsorgeverhalten bei ELA-Weibchen (F0-Generation) gegenüber ihren Nachkommen (F1-Generation) und veränderte OxtR-Genexpression

im Hippocampus von ELA-exponierten F0-Weibchen nachweisen konnten. Wir werden daher untersuchen ob und in welcher Weise die ELA-induzierten Veränderungen der OxtR-Genexpression im Gehirn erwachsener weiblicher Mäuse (F0-Generation) epigenetisch reguliert wird und ob diese Veränderungen durch dysfunktionales mütterliches Verhalten und/oder über epigenetische Markierungen in der mütterlichen Keimbahn auf ihre F1- und F2-Nachkommen übertragen werden können.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Anna Katharina Braun  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Irit Akirav, University of Haifa; Prof. Dr. Mouna Maroun, University of Haifa; Braun, Prof. Dr. Katharina; Institut für Biologie  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.03.2020 - 01.04.2023

### **Adaptive strukturelle und funktionelle Gehirnplastizität nach konsekutiver Stresserfahrung: Analysen zur Rolle von Cannabinoid-Rezeptoren als Vermittler von Resilienz**

Das Hauptziel dieses Projekts ist es, neurobiologische, zelluläre, molekulare und epigenetische Ereignisse zu entschlüsseln, die die Entwicklung von Stressresilienz gegenüber Stressanfälligkeit in einem Rattenmodell für Stress im frühen Leben (early-life stress ELS) vermitteln. Die übergreifende Arbeitshypothese ist, dass es sowohl anfällige als auch widerstandsfähige Individuen gibt und dass ELS unterschiedliche adaptive Plastizitätsprozesse in den jeweiligen Tieren induziert. Wir untersuchen zudem, ob wiederholte Stressexpositionen in verschiedenen Entwicklungsstadien, ELS als 1. "Hit" und Schwimmstress in der Jugend als 2. "THit" dauerhafte Auswirkungen auf neuronale Netzwerke im Gehirn haben, insbesondere auf diejenigen, die an der Regulation von sozialem und emotionalem Verhalten und am Belohnungslernen beteiligt sind. Wir nehmen an, dass Ratten, die nach dem ersten "Treffer" als widerstandsfähig oder anfällig eingestuft und anschließend in der Jugend einem zweiten "Treffer" ausgesetzt werden, im Erwachsenenalter den gleichen Phänotyp zeigen, d.h. widerstandsfähige Tiere bleiben, während anfällige Tiere nach dem zweiten "Treffer" eine Verschlimmerung der Symptome zeigen können (Konzept des kumulativen Stresses).

Auf der mechanistischen Ebene werden wir uns mit zwei komplementären Hypothesen der ELS-induzierten Hirnplastizität befassen. Erstens stellen wir die Hypothese auf, dass a) der mPFC-Amygdala-NAC-Schaltkreis für die Entstehung von Vulnerabilität vs. Resilienz von zentraler Bedeutung ist; b) die Langzeitwirkung der ELS-induzierten "Stress-Resilienz" vs. Vulnerabilität geschlechtsspezifisch ist und c) durch aktivitätsinduzierte Veränderungen in der Expression synaptischer Plastizitätsproteine innerhalb spezifischer neuronaler Ensembles vermittelt wird, die d) strukturelle Langzeitveränderungen der synaptischen Konnektivität und Plastizität vermitteln. Zweitens gehen wir der Hypothese nach, dass die ELS-induzierte Resilienz e) durch Veränderungen in CB1-Rezeptoren vermittelt wird, deren Expression f) durch ELS epigenetisch umprogrammiert wird. Zudem wollen wir auch klären, ob und auf welche Weise pharmakologische Interventionen am Endocannabinoidsystem zu einer Normalisierung pathologischer Verhaltensweisen und zur epigenetischen "Reprogrammierung" der ELS-induzierten neuronalen Dysfunktionen führen können.

Dieses multidisziplinäre Projekt wird grundlegend dazu beitragen die biologischen Grundlagen der Entstehung von Vulnerabilität und Resilienz in Folge früher Stresserfahrungen besser zu verstehen

---

**Projektleitung:** Dr. rer. nat. Anil Annamneedi  
**Kooperationen:** Gundelfinger, Dr. Eckart, Leibniz Institut Magdeburg  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.01.2020 - 31.12.2021

### **Role of Bassoon in interneuron (dys-)function related to neuropsychiatric disorders**

Die Funktion des gesunden Gehirns hängt von der engen Verknüpfung zwischen den Neuronen ab, den Synapsen und die Informationen werden in Form von Neurotransmittern übertragen. Die Neurotransmitter-Ausschüttung erfolgt an der Präsynapse, und die Detektion von Informationen erfolgt durch die Postsynapse. Beide Seiten der Synapse bestehen aus einer komplexen Maschinerie von Proteinen, die für die normalen kognitiven Fähigkeiten des Gehirns wichtig sind. Unter vielen neuropathologischen Bedingungen sind solche synaptische Proteine dysreguliert, was zu einer Beeinträchtigung der Gehirnfunktion führt.

Bislang sind die Folgen präsynaptischer Proteinveränderungen oder -störungen während bei solchen Erkrankungen kaum verstanden. Das wichtigste Ziel dieses Projekts ist es, die Beiträge des präsynaptischen Proteins Bassoon während der Entwicklung kognitiver Funktionsstörungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie zu identifizieren. Das Gehirn besteht aus exzitatorischen, inhibitorischen und modulatorischen neuronalen Systemen, und eine Dysregulation des inhibitorischen GABAergen Interneuronsystems hat sich als ein wichtiger Mechanismus bei Schizophrenie herauskristallisiert. Das GABAerge System besteht aus vielen Subtypen und Parvalbumin exprimierende (PV+) Interneurone, eine große und wichtige Population dar. PV+-Interneurone vermitteln komplexe kognitive Funktionen und sind sehr anfällig für Veränderungen unter neuropsychiatrischen Bedingungen. Unter Nutzung der Knockout-Maus-Technologie möchte ich die Rolle des Bassoon-Proteins in PV+ interneuron-vermittelten kognitiven Funktionen und dabei auftretende präsynaptischen Veränderungen unter neuropsychiatrischer kognitiver Dysfunktion untersuchen.

Diese Studien sollen dem Verständnis von präsynaptischen Mechanismen von durch PV-Interneuron vermittelten Pathologien dienen und die Entwicklung von Therapiestrategien anhand von pharmakologischen Interventionen an Tiermodellen ermöglichen.

---

**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.

---

**Projektleitung:** Dr. habil. Eike Budinger  
**Projektbearbeitung:** Dr.-Ing. Lisa Carius, Dr. rer. nat. Philipp Ruhnau  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.01.2020 - 31.12.2022

### **CBBS NeuroNetwork "Non-invasive Deep Brain Stimulation for Motor Disorders (NeeMo)"**

Die derzeitige einzige Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem Stadium von Motorsystemstörungen, wie z.B. Parkinson, ist die Implantation von Stimulationselektroden in subkortikale Hirnstrukturen und die Stimulation der Regionen. Die Implantation und Therapie ist mit erheblichen Risiken und Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten verbunden. Nicht-invasive Therapiemethoden existieren bisher nicht, würden aber eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ermöglichen und eine erhebliche Reduktion der Gesundheitskosten erlauben. Im Rahmen des beantragten Neuronetzwerks NeeMo soll eine neuartige Methode zur elektrischen Stimulation subkortikale Regionen ohne die Beeinflussung anderer kortikaler Regionen entwickelt, evaluiert und optimiert werden. Der verfolgte Ansatz basiert auf kürzlich, bahnbrechenden, jedoch rudimentären Machbarkeitsstudien im Tiermodell die zeigten, dass dies durch die Ausnutzung zeitlicher Interferenzen (engl.: temporal interference, TI) zwischen Oberflächen Elektroden am unversehrten Schädel eine nicht-invasive Stimulation prinzipiell möglich ist (Grossman et al., 2017, Cell). Hauptziel von NeeMo ist es, die TI-Methode durch die Etablierung spezifischer Parameter und Ansätze für Patienten mit Motorsystemstörungen klinisch anwendbar

zu machen. Dazu wollen wir TI und ihre Auswirkungen auf das subkortikale Motorsystem im Nagetiermodell, in Humanstudien mit Gesunden und Patienten mit Tiefenimplantaten, sowie mit Hilfe von Computermodellen und Optimierungsansätzen testen um diese Methode auf lange Sicht für die Klinik optimieren. Zu diesem Zweck sollen im Netzwerk NeeMo interdisziplinär Wissenschaftler aus der Universitätsklinik, Tierforscher des Leibniz-Instituts für Neurobiologie sowie Ingenieure der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik zusammenarbeiten. Insgesamt versprechen wir uns die Etablierung einer neuartigen Technologie mit einem hohen klinischen Potenzial.

---

**Projektleitung:** Ph. D. Gürsel Caliskan  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Oliver Stork  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.06.2018 - 01.03.2020

**CBBS ScienceCampus - "Elucidating the role of ventral hippocampal network oscillations in fear memory persistence" (Funded by the Leibniz Association, grant ID: SAS-2015-LIN-LWC) 80,000**

Emotional herausragende Ereignisse können zur Bildung persistenter lebhafter Erinnerungen führen, die ein hirnweites Netzwerk von Zellen rekrutieren, die durch spezifische rhythmische Netzwerkaktivitätsmuster kommunizieren. Der ventrale Teil des Hippocampus ist ein zentraler Knotenpunkt in diesem Netzwerk, da er innerhalb seines autoassoziativen CA3-Netzwerks typische Muster von Gammawechselungen und scharfen Wellenwelligkeiten erzeugt. Er ist auch sowohl anatomisch als auch physiologisch eng mit der Amygdala als Schlüsselregion der Emotionsverarbeitung verbunden. Beide Bereiche und ihre Interaktion werden durch die septalen cholinergen Systeme gesteuert, die Stress, Erregung und verschiedene Aktivitätsmodi während des Schlafs vermitteln. Die neuronalen Schaltkreise im ventralen Hippocampus koordinieren somit zelluläre und Netzwerkaktivitäten, die mit der Reaktivierung von Engrammen des Angstgedächtnisses verbunden sind. Daher ist eine ausgewogene oszillatorische Kommunikation innerhalb und zwischen diesen neuronalen Schaltkreisen entscheidend für die Bildung und langfristige Speicherung gesunder emotionaler Erinnerungen. Defizite in diesen Funktionen hingegen können unangepasstes Verhalten provozieren und zur Entwicklung von Angst und Angststörungen wie der posttraumatischen Belastungsstörung führen.

In diesem Vorschlag wollen wir der Frage nachgehen, wie die Oszillationen des ventralen Hippocampus-Netzwerks und seine Synergie mit der Amygdala die Konsolidierung des Angstgedächtnisses vermitteln. Wir stellen die Hypothese auf, dass die verstärkten Netzwerkoszillationen im ventralen Hippocampus ein Risikofaktor für ein übertriebenes Angstgedächtnis sein könnten und ein Fenster für die Amygdala-Modulation auf dem ventralen Hippocampus während der Gedächtnisspeicherung bieten. Wir werden modernste pharmako- und optogenetische Interventionsmethoden in oszillatorzustandsabhängiger Weise einsetzen, um die zugrunde liegenden Mechanismen zu hinterfragen und Strategien für eine gezielte Intervention zu entwickeln.

---

**Projektleitung:** Ph. D. Gürsel Caliskan  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.01.2020 - 31.12.2022

**CBBScircuits - A neuronetwork for functional analysis of the engram connectome; grant ID: ZS/2016/04/78113) - 155,710**

Im Alltag erfahren Menschen viele sich überlappende Informationen, die potentiell Gedächtnisstörungen schaffen und eine Herausforderung für das unabhängige Speichern von Erinnerungen darstellen. Der Hippocampus ist für die Unterstützung dieser grundlegenden Funktion verantwortlich, indem er das Speichern ähnlicher Erfahrungen unabhängig voneinander (Mustertrennung) ermöglicht oder in komplexen Situationen zuvor gespeicherte Muster (Mustervervollständigung) abrufen.

Beeinträchtigungen bei Bildung, Speicherung und Wiederabrufen individueller Erinnerungen werden bei vielen neurologischen Erkrankungen, wie mentale Retardierung, Schizophrenie, neurodegenerative Erkrankungen und Demenz, beobachtet. Auf der anderen Seite des Spektrums kognitiver Störungen befinden sich die hartnäckigen, aufdringlichen Erinnerungen mit denen sehr schwer zu leben ist, z.B. posttraumatische Belastungsstörungen. Die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Behandlungen ist begrenzt.

In unserem CBBS-Neuronetzwerk werden wir die Hippocampus-Schaltkreise, die an der Funktion der

Mustertrennung / -vervollständigung beteiligt sind, und deren Veränderungen mit Hilfe neuester Engramm-Etikettierungstechnologien, mit denen wir die Geschichte der Engrammzellen zusammen mit elektrophysiologischen und proteomischen Werkzeugen verfolgen können, untersuchen. Wir werden uns insbesondere auf die Modulation der Gedächtnis-Engramm-Dynamik unter erhöhter emotionaler Erregung konzentrieren und, durch die Verwendung von Tiermodellen mit Defiziten in der Gedächtnisbildung, die Engrammbildung, -speicherung und -aktivierung bei gestörter Fähigkeit der Mustertrennung und -vervollständigung untersuchen. Wir werden neu entwickelte Proteomik-Werkzeuge verwenden, um die molekulare Signatur von Gedächtnis-Engramm-Zellen zu untersuchen und daraus Gedächtnis-spezifische Marker in Hippocampus-Schaltkreisen ermitteln. Mit diesem Projekt hoffen wir, geeignete Einstiegsorte für die Entwicklung der Pharmakotherapie zu identifizieren.

---

**Projektleitung:** Dr. rer. nat. Syed Ahsan Raza  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.01.2020 - 31.12.2021

### **Role of local-circuit neurons in the formation and over-generalization of remote fear memory**

Die Erforschung des Gehirns hat in den letzten Jahrzehnten in einigen Bereichen große Fortschritte erzielt: So haben wir aktuell ein gutes Verständnis davon, in welchen Hirnregionen bestimmte Funktionen lokalisiert sind. Auch sind die physiologischen und pathophysiologischen Prozesse der Hirnplastizität, der Neuromodulation und der Kognition grundsätzlich inzwischen recht gut verstanden. Im Gegensatz dazu wissen wir noch immer sehr wenig darüber wie die dynamische Bildung von Schaltkreisen und Netzwerken durch Zusammenschlüsse von Neuronen unterschiedlicher Typen funktionieren.

Dies soll im aktuellen Projekt im Hinblick auf die "Systemkonsolidierung" bei der Ausbildung langanhaltender Gedächtnisse untersucht werden. Dabei stehen insbesondere Mechanismen der Aufrechterhaltung von Gedächtnisspezifität bzw. deren Verlust und die daraus resultierende Generalisierung von Erinnerungen über die Zeit im Fokus. Dieser Verlust an Gedächtnisspezifität spielt einerseits bei Demenzen, andererseits auch bei der Manifestation von Stresserkrankungen wie der Posttraumatischen Belastungsstörungen eine wichtige klinische Rolle. Konkret ist im Projekt geplant die Funktion eines lokalen Schaltkreises im Hippokampus auf molekular/zellulärer und systemphysiologischer Ebene zu untersuchen; damit soll ein umfassendes Verständnis seiner Funktionsweise im Rahmen der Gedächtnisspeicherung gewonnen werden. Das Verständnis diese Prozesse durch Untersuchung der beteiligten Schaltkreise sowie zugrunde liegenden Mechanismen trägt zur neurobiologischen Einsicht in die klinische Angst bei und kann zur Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten beitragen.

Damit wird das vorgeschlagene Projekt grundlegende Fragen der Gedächtnisbildung und der zugrundeliegenden Schaltkreise behandeln, die für die Forschung im CBBS und seinen aktuellen Verbänden höchst relevant sind. So befasst sich mein Projekt mit der Verwaltung von Speicherkapazität und -spezifität als wichtiger kognitiver Ressource. Darüber hinaus werden meine Untersuchungen zum zeitabhängigen Verlust der Gedächtnisspezifität auch für die Demenzforschung bzw. bei der Entwicklung von Strategien zur Aufrechterhaltung kognitiver Fähigkeiten unter Stress und im Alter von Bedeutung sein.

## 7. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Albrecht, Anne; Redavide, Elisa; Regev-Tsur, Stav; Stork, Oliver; Richter-Levin, Gal**

Hippocampal GABAergic interneurons and their co-localized neuropeptides in stress vulnerability and resilience  
Neuroscience & biobehavioral reviews: official journal of the International Behavioral Neuroscience Society - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 1978 . - 2020;  
[Online first]  
[Imp.fact.: 8.33]

**Barrett, Rachel L. C.; Dawson, Matthew; Dyrby, Tim B.; Krug, Kristine; Ptito, Maurice; D'Arceuil, Helen; Crosson, Paula L.; Johnson, Philippa J.; Howells, Henrietta; Forkel, Stephanie J.; Dell'Acqua, Flavio; Catani, Marco**

Differences in frontal network anatomy across primate species  
The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience - Washington, DC: Soc., 1981, Bd. 40.2020, 10, S. 2094-2107;  
[Imp.fact.: 6.074]

**Bauermeister, Christoph; Keren, Hanna; Braun, Jochen**

Unstructured network topology begets order-based representation by privileged neurons  
Biological cybernetics: advances in computational neuroscience - Berlin: Springer, 1961, Bd. 114.2020, S. 113-135;  
[Imp.fact.: 1.111]

**Bayraktar, Gonca; Yuanxiang, PingAn; Confettura, Alessandro D.; Gomes, Guilherme M.; Raza, Syed A.; Stork, Oliver; Tajima, Shoji; Suetake, Isao; Karpova, Anna; Yildirim, Ferah; Kreut, Michael R.**

Synaptic control of DNA methylation involves activity-dependent degradation of DNMT3A1 in the nucleus  
Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology - London: Springer Nature, 1993, Bd. 45.2020, S. 2120-2130;  
[Imp.fact.: 6.887]

**Ben Hadj Hassen, Sameh; Ben Hamed, Suliann**

Functional and behavioural correlates of shared neuronal noise variability in vision and visual cognition  
Current opinion in physiology - [Amsterdam]: Elsevier, Bd. 16.2020, S. 85-97

**Berdugo-Vega, Gabriel; Arias-Gil, Gonzalo; López-Fernández, Adrian; Artegiani, Benedetta; Wasielewska, Joanna M.; Lee, Chi-Chieh; Lippert, Michael T.; Kempermann, Gerd; Takagaki, Kentaroh; Calegari, Federico**

Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life  
Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 11.2020, 1, S. 135  
[Imp.fact.: 12.201]

**Brosch, Marcel; Deckert, Martin; Rathi, Sanchit; Takagaki, Kentaroh; Weidner, Theresa; Ohl, Frank W.; Schmidt, Bertram; Lippert, Michael T.**

An optically transparent multi-electrode array for combined electrophysiology and optophysiology at the mesoscopic scale  
Journal of neural engineering - Bristol : Institute of Physics Publishing, Bd. 17.2020, 4, insges. 15 S.  
[Imp.fact.: 4.141]

**Dürschmid, Stefan; Reichert, Christoph; Walter, Nike; Hinrichs, Hermann; Heinze, Hans-Jochen; Ohl, Frank W.; Tononi, Giulio; Deliano, Matthias**

Self-regulated critical brain dynamics originate from high frequency-band activity in the MEG  
PLOS ONE - San Francisco, California, US: PLOS, 2006, Vol. 15.2020, 6, article e0233589, insges. 20 Seiten;  
[Imp.fact.: 2.74]



**Eichert, Nicole; Robinson, Emma C.; Bryant, Katherine L.; Jbabdi, Saad; Jenkinson, Mark; Li, Longchuan; Krug, Kristine; Watkins, Kate E.; Mars, Rogier B.**

Cross-species cortical alignment identifies different types of anatomical reorganization in the primate temporal lobe

eLife - Cambridge: eLife Sciences Publications, 2012, Volume 9 (2020), article e53232, 69 Seiten;  
[Imp.fact.: 7.551]

**Gaillard, Corentin; Ben Hadj Hassen, Sameh; Di Bello, Fabio; Bihan-Poudec, Yann; VanRullen, Rufin; Ben Hamed, Suliann**

Prefrontal attentional saccades explore space rhythmically

Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK - Vol. 11.2020, article number: 925, 13 Seiten  
[Imp.fact.: 12.121]

**Gerber, Bertram; King, Elizabeth G.; Schulz, David; Tanimoto, Hiromu; Waddell, Scott; Wu, Chun-Fang**

Future perspectives of neurogenetics - in honor of Troy D. Zars (1967-2018)

Journal of neurogenetics - Abingdon: Taylor & Francis Group, 1983, Bd. 34.2020, 1, insges. 1 S.;  
[Imp.fact.: 1.438]

**Girard, Gabriel; Caminiti, Roberto; Battaglia, Alexandra; St-Onge, Etienne; Ambrosen, Karen S.; Eskildsen, Simon F.; Krug, Kristine; Dyrby, Tim B.; Descoteaux, Maxime; Thiran, Jean-Philippe; Innocenti, Giorgio M.**

On the cortical connectivity in the macaque brain - a comparison of diffusion tractography and histological tracing data

NeuroImage: a journal of brain function - Orlando, Fla.: Academic Press, 1992, Volume 221 (2020), article 117201;  
[Imp.fact.: 5.902]

**Hoffmann-Conaway, Sheila; Brockmann, Marisa M.; Schneider, Katharina; Annamneedi, Anil; Rahman, Kazi Atikur; Bruns, Christine; Textoris-Taube, Kathrin; Trimbuch, Thorsten; Smalla, Karl-Heinz; Rosenmund, Christian; Gundelfinger, Eckart D.; Garner, Craig Curtis; Montenegro-Venegas, Carolina**

Parkin contributes to synaptic vesicle autophagy in Bassoon-deficient mice

eLife - Cambridge: eLife Sciences Publications, 2012, Volume 9.2020, article e56590, insgesamt 30 Seiten;  
[Imp.fact.: 7.08]

**Knyazeva, Stanislava; Selezneva, Elena; Gorkin, Alexander; Ohl, Frank; Brosch, Michael**

Representation of auditory task components and of their relationships in primate auditory cortex

Frontiers in neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2007, Volume 14 (2020), article 306, 17 Seiten;  
[Imp.fact.: 3.648]

**Kocamaz, Derya; Oruc, Elif**

Effect of thiamethoxam and [lambda]cyhalothrin, administered individually and in mixture on the endocrine function and antioxidant defense of gonads of oreochromis niloticus

Pakistan journal of zoology - Dudelange: Otter Specialist Group Bulletin, 2004, Bd. 52.2020, 3, S. 1085-1093;

**Krug, Kristine**

Coding perceptual decisions - from single units to emergent signaling properties in cortical circuits

Annual review of vision science - Palo Alto, Calif.: Annual Reviews, 2015, Bd. 6.2020, 1;  
[Imp.fact.: 5.897]

**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, 1868, Bd. 270.2020, 7, S. 859-867;

[Imp.fact.: 3.288]

**Martínez-Rodríguez, Elena; Martín-Sánchez, Ana; Kul, Emre; Bose, Aparajita; Martínez-Martínez, Francisco José; Stork, Oliver; Martínez-García, Fernando; Lanuza, Enrique; Santos, Mónica; Agustín-Pavón, Carmen**

Male-specific features are reduced in Mecp2-null mice - analyses of vasopressinergic innervation, pheromone production and social behaviour

Brain structure & function - Berlin: Springer, 2007, Bd. 225.2020, 7, S. 2219-2238;

[Imp.fact.: 3.298]

**Michels, Birgit; Franke, Katrin; Weiglein, Alie; Sultani, Haider; Gerber, Bertram; Wessjohann, Ludger A.**

Rewarding compounds identified from the medicinal plant *Rhodiola rosea*

The journal of experimental biology - Cambridge : Company of Biologists - Volume 223(2020), article jeb223982

**Montenegro-Venegas, Carolina; Annamneedi, Anil; Hoffmann-Conaway, Sheila; Gundelfinger, Eckart D.; Garner, Craig C.**

BSN (bassoon) and PRKN/parkin in concert control presynaptic vesicle autophagy

Autophagy - Abingdon, Oxon: Taylor & Francis, 2005, Bd. 16.2020, 9, S. 1732-1733;

[Imp.fact.: 9.77]

**Nullmeier, Sven; Elmers, Christoph; Hanis, Wolfgang; Sandhu, Kiran Veer Kaur; Stork, Oliver; Yanagawa, Yuchio; Panther, Patricia Eleonore; Schwegler, Herbert**

Glutamic acid decarboxylase 67 haploinsufficiency in mice - consequences of postweaning social isolation on behavior and changes in brain neurochemical systems

Brain structure & function - Berlin: Springer, 2007, Bd. 225.2020, 6, S. 1719-1742;

[Imp.fact.: 3.298]

**Parker, Andrew J.; Krug, Kristine**

Editorial overview: The growing research networks of the physiology of vision

Current opinion in physiology - [Amsterdam]: Elsevier, 2018, Volume 16 (2020), Seite iii-v;

**Peterson, Adam J.; Heil, Peter**

Phase locking of auditory nerve fibers - the role of lowpass filtering by hair cells

The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience - Washington, DC: Soc., 1981,

Bd. 40.2020, 24, S. 4700-4714;

[Imp.fact.: 5.673]

**Ponzi, Adam; Barton, Scott J.; Bunner, Kendra D.; Rangel-Barajas, Claudia; Zhang, Emily S.; Miller, Benjamin R.; Rebec, George V.; Kozloski, James**

Striatal network modeling in Huntingtons Disease

PLoS Computational Biology: a new community journal/ Public Library of Science - San Francisco, Calif.:

Public Library of Science, 2005, Bd. 16.2020, 4\$Volume 16 (2020), issue 4, article e1007648;

**Regev-Tsur, Stav; Demiray, Yunus Emre; Tripathi, Kuldeep; Stork, Oliver; Richter-Levin, Gal; Albrecht, Anne**

Region-specific involvement of interneuron subpopulations in trauma-related pathology and resilience

Neurobiology of disease - Orlando, Fla.: Academic Press, 1994, Bd. 143.2020, Art.-Nr. 104974, insgesamt 11 Seiten;

[Imp.fact.: 5.332]

**Richter, Max; Wohlfromm, Fabian; Kähne, Thilo; Bongartz, Hannes; Seyrek, Kamil; Kit, Yuriy; Chinak, Olga; Richter, Vladimir A.; Koval, Olga A.; Lavrik, Inna N.**

The recombinant fragment of human [kappa]-casein induces cell death by targeting the proteins of mitochondrial import in breast cancer cells

Cancers - Basel: MDPI, 2009, Bd. 12.2020, 6, Art.-Nr. 1427, insges. 21 Seiten;

[Imp.fact.: 6.126]

**Rufener, Katharina S.; Kauk, Julian; Ruhau, Philipp; Replinger, Stefan; Heil, Peter; Zaehle, Tino**

Inconsistent effects of stochastic resonance on human auditory processing

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, 2011, Volume 10(2020), issue 1, article 6419, 10 Seiten;

[Imp.fact.: 3.998]

**Rufener, Katharina S.; Kauk, Julian; Ruhnau, Philipp; Replinger, Stefan; Heil, Peter; Zähle, Tino**

Inconsistent effects of stochastic resonance on human auditory processing

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, 2011, Vol. 10.2020, Art.-Nr. 6419, insges. 10 Seiten;

[Imp.fact.: 3.998]

**Rätzel, Viktoria; Werthmann, Britta; Haas, Markus; Strube, Jan; Marwan, Wolfgang**

Disentangling a complex response in cell reprogramming and probing the Waddington landscape by automatic construction of Petri nets

Biosystems: journal of biological and information processing sciences - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 1967, Volume 189 (2020), article 104092;

[Imp.fact.: 1.623]

**Sallet, Jérôme; Noonan, MaryAnn P.; Thomas, Adam; O'Reilly, Jill X.; Anderson, Jesper; Papageorgiou, Georgios K.; Neubert, Franz X.; Ahmed, Bashir; Smith, Jackson; Bell, Andrew H.; Buckley, Mark J.; Roumazeilles, Léa; Cuell, Steven; Walton, Mark E.; Krug, Kristine; Mars, Rogier B.; Rushworth, Matthew F. S.**

Behavioral flexibility is associated with changes in structure and function distributed across a frontal cortical network in macaques

PLoS biology/ Public Library of Science - Lawrence, KS: PLoS, 2003, Volume 18 (2020), issue 5, article e3000605, 26 Seiten;

[Imp.fact.: 8.386]

**Sandhu, Kiran Veer; Demiray, Yunus Emre; Yanagawa, Yuchio; Stork, Oliver**

Dietary phytoestrogens modulate aggression and activity in social behavior circuits of male mice

Hormones and behavior - Orlando, Fla.: Acad. Press, 1969, Volume 119 (2019), Artikel 104637, 2020;

**Schleyer, Michael; Weiglein, Alie; Thoener, Juliane; Strauch, Martin; Hartenstein, Volker; Kantar Weigelt, Melisa; Schuller, Sarah; Saumweber, Timo; Eichler, Katharina; Rohwedder, Astrid; Merhof, Dorit; Zlatic, Marta; Thum, Andreas S.; Gerber, Bertram**

Identification of dopaminergic neurons that can both establish associative memory and acutely terminate its behavioral expression

The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience - Washington, DC: Soc., 1981 . - 2020;

[online first]

**Sydor, Svenja; Manka, Paul Peter; Buren, Lea; Theurer, Sarah; Schwertheim, Suzan; Best, Jan; Heegsma, Janette; Saeed, Ali; Vetter, Diana; Schlattjan, Martin; Dittrich, Anna; Fiel, Maria Isabel; Baba, Hideo Andreas; Dechêne, Alexander; Cubero, Francisco Javier; Gerken, Guido; Canbay, Ali E.; Moshage, Han; Friedman, Scott L.; Faber, Klaas Nico; Bechmann, Lars Peter**

Hepatocyte KLF6 expression affects FXR signalling and the clinical course of primary sclerosing cholangitis

Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver - Oxford: Wiley-Blackwell, 2003, Bd. 40.2020, 9, S. 2172-2181;

[Imp.fact.: 5.175]

**Takagaki, Kentaroh; Krug, Kristine**

The effects of reward and social context on visual processing for perceptual decision-making

Current opinion in physiology - [Amsterdam]: Elsevier, 2018, Bd. 16.2020, S. 109-117;

**Tony, Schultz; Bock, Jörg; Braun, Anna Katharina**

Paternal deprivation and female biparental family rearing induce dendritic and synaptic changes in octodon degus : I. Medial prefrontal cortex

Frontiers in synaptic neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2009, Volume 12(2020), article 38, 12 Seiten;

**Weidner, Theresa C. S.; Vincenz, Daniel; Brocka, Marta Jadwiga; Tegtmeier, Jennifer; Oelschlegel, Anja Maria; Ohl, Frank W.; Goldschmidt, Jürgen; Lippert, Michael T.**

Matching stimulation paradigms resolve apparent differences between optogenetic and electrical VTA stimulation  
Brain stimulation: basic, translational, and clinical research in neuromodulation - New York, NY [u.a.]: Elsevier, 2008, Bd. 13.2020, 2, S. 363-371;  
[Imp.fact.: 6.565]

**Weiglein, Alie; Thoener, Juliane; Feldbruegge, Irina; Warzog, Louisa; Mancini, Nino; Schleyer, Michael; Gerber, Bertram**

Aversive teaching signals from individual dopamine neurons in larval *Drosophila* show qualitative differences in their temporal 'fingerprint'  
The journal of comparative neurology - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, 2020 ;  
[Online first]  
[Imp.fact.: 2.801]

**Wigger, Daniela C.; Gröger, Nicole; Lesse, Alexandra; Krause, Sabrina; Merz, Tamara; Gündel, Harald; Braun, Anna Katharina; McCook, Oscar; Radermacher, Peter; Bock, Jörg; Waller, Christiane**

Maternal separation induces long-term alterations in the cardiac oxytocin receptor and cystathionine  $\gamma$ -lyase expression in mice  
Oxidative medicine and cellular longevity - Austin, Tex.: Landes Bioscience, 2008, Volume 2020(2020), article ID 4309605, 10 Seiten;  
[Imp.fact.: 5.076]

**Çalikan, Gürsel; Müller, Anke; Albrecht, Anne**

Long-term impact of early-life stress on hippocampal plasticity - spotlight on astrocytes  
International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, 2000, Vol. 21.2020, 14, Art.-Nr. 4999, insgesamt 19 Seiten;  
[Imp.fact.: 4.556]

## BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

**Bock, Jörg**

Fetale Programmierung - Epigenetik  
Early Life Care: frühe Hilfen von der Schwangerschaft bis zum 1. Lebensjahr : das Grundlagenbuch / Karl Heinz Brisch, Wolfgang Sperl, Katharina Kruppa (Hrsg.): frühe Hilfen von der Schwangerschaft bis zum 1. Lebensjahr : das Grundlagenbuch - Stuttgart: Klett-Cotta, 2020 . - 2020, S. 55-83

**Tripathi, Kuldeep; Müller, Iris; Stork, Oliver; Richter-Levin, Gal**

Active resilience in response to traumatic stress  
Stress resilience: molecular and behavioral aspects / edited by Alon Chen: molecular and behavioral aspects - London, United Kingdom: Elsevier/Academic Press, 2020 . - 2020, S. 95-106

## ABSTRACTS

**Billing, Ulrike; Fiebelkow, Jessica; Guendel, Beate; Jetka, Tomasz; Komorowski, Michal; Garbers, Christoph; Schaper, Fred; Dittrich, Anna**

IL-6 type cytokine signalling from an information theoretic point of view mechanisms to reduce uncertainty of signalling  
Structure-function & systems biology of cytokines: 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society, 1 - 4 November, virtual meeting : abstract book - International Cytokine & Interferon Society ICIS, 2020 . - 2020, S. 35;  
[Meeting: Cytokines 2020, virtual meeting, 1 - 4 November 2020]

**Köhler, Nadine; Dittrich, Anna; Schaper, Fred**

STAT3 reduces the expression of the mTOR inhibitor REDD1 in a non-canonical fashion  
Structure-function & systems biology of cytokines : 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society, 1 - 4 November, virtual meeting : abstract book - International Cytokine & Interferon Society ICIS , 2020, S. 65 ;  
[Meeting: Cytokines 2020, virtual meeting, 1 - 4 November 2020]

## DISSERTATIONEN

### **Brunk, Michael G. K.; Happel, Max F. K. [AkademischeR BetreuerIn]**

Dopaminergic influence on cortical processing in rodents by optogenetic stimulation of the ventral tegmental area  
Magdeburg, 2020, X, 116 Seiten, Illustrationen;  
[Literaturverzeichnis: Seite 79-96]

### **Kul, Emre Ufuk; Stork, Oliver [AkademischeR BetreuerIn]**

Reversibility of the pathology in a mouse model of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - exploring time-dependence and intervention strategies  
Magdeburg, 2020, xii, 116, A-O Blätter, Illustrationen, Diagramme, 30 cm;  
[Literaturverzeichnis: Blatt 105-116]