



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2023

Institut für Physiologie

INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

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

1. LEITUNG

Prof. Dr. rer.nat. et med.habil. Volkmar Leßmann

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. rer. nat. Volkmar Leßmann

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Mohrmann

Prof. Dr. rer. nat. Markus Rothermel

3. FORSCHUNGSPROFIL

Schwerpunkte des Institut für Physiologie

- Untersuchung der zellulären Grundlagen für Lern- und Gedächtnisprozesse in Hippocampus, Neocortex, olfaktorischem Bulbus und der Amygdala von Mäusen
- Funktion neurotropher Peptide (z.B. BDNF) für die Entwicklung und Regulation der Stärke der synaptischen Übertragung
- Bedeutung des neurotrophen Faktors BDNF bei Morbus Alzheimer und andere Formen der Demenz
- Mechanismen der Wahrnehmung und Verarbeitung von olfaktorischen Reizen (Geruchsstoffen) im Mausmodell
- Untersuchung der molekularen Mechanismen der Sekretion von Transmittern und Neuropeptiden sowie der Membran-Insertion von Transmitter-Rezeptoren
- Kombination von molekularbiologischen, elektrophysiologischen, verhaltensphysiologischen und bildgebenden Verfahren auf dem Niveau kultivierter neuronaler Netzwerke, intakter Hirnschnittpräparate sowie im Mausgehirn in vivo
- Untersuchung kortikal-subkortikaler Interaktionen bei aufmerksamkeitsabhängigen Prozessen im Tiermodell
- Untersuchung von Störungen der sensorischen Informationsfilterung z.B. bei ADHS und Autismus
- Untersuchung des Einflusses sensorischer Filterungsprozesse auf kognitive Leistungen im Tiermodell

4. SERVICEANGEBOT

- BDNF-Proteinbestimmungen (ELISA-Messungen) in Blut und Gewebe aus humanen und tierischen Proben
- PCR-Bestimmung des Val66Met BDNF Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP)
- Elektrophysiologische Charakterisierung genetischer Maus-Modelle
- Weitfeld- und Multiphotonen-Mikroskopie inklusive ontogenetischer Manipulationen im Mausmodell in vivo
- In-vivo-Elektrophysiologie
- Verhaltensexperimente im Mausmodell
- Histologische Rekonstruktionen (z.B. CUBIC clearing)

5. METHODIK

- Intra- und extrazelluläre elektrophysiologische Methoden
- Patch-Clamp-Techniken
- Golgi-Cox-Färbungen synaptischer Spines
- Hochauflösende Epifluoreszenz-Mikroskopie
- Konfokal-Mikroskopie (Zeiss LSM 780)
- 2-Photonen-Laserscan-Mikroskopie (Scientifica Slice scope)
- Mikrostimulation, Mikroinjektion, Mikroiontophorese
- Intrazelluläre Färbungen, Tracing-Techniken
- Immunocytochemie, Histochemie
- Verschiedene lichtmikroskopische Kontrastierungsverfahren
- Proteinbiochemie (Western Blots, ELISA)
- Molekularbiologie (PCR, Konstruktion von Expressionsplasmiden)
- Real-time PCR
- Neuronale Zellkulturen (dissoziierte Neurone); sekundäre Zelllinien
- Akute Hirnschnittpräparate
- Organotypische Hirnschnittkulturen
- Verschiedene Transfektionsverfahren (z.B. Einzelzell-Elektroporation)
- Verschiedene verhaltensphysiologische Methoden (z.B. Konditionierung, Water-maze)
- Stereotaktische Injektionen
- in vivo Kalziumbildgebung
- in vivo Weitfeldmikroskopie
- in vivo hochauflösende Multiphotonenmikroskopie

6. KOOPERATIONEN

- Agence Nationale de la Recherche / The French National Research Agency, Dr. Pablo Chamero, Ph.D.
- Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Professorin Dr. Zhaoping Li
- PD Dr. Frank Gellerich, Universitätsklinikum Magdeburg
- PD. Dr. Jörg Bock
- Prof. Dr. Beat Lutz (Johannes-Gutenberg Universität Mainz)
- Prof. Dr. Bertram Gerber (Leibniz-Institut für Neurobiologie)
- Prof. Dr. Clive Bramham (Univ. Bergen, Norwegen)
- Prof. Dr. Eero Castren (Univ. Helsinki, Finnland)
- Prof. Dr. Elena Cattaneo (Univ. Mailand, Italien)
- Prof. Dr. Heiko Luhmann (Johannes-Gutenberg Universität Mainz)
- Prof. Dr. Kurt Gottmann (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)
- Prof. Dr. Markus Fendt
- Prof. Dr. Michele Migliore (CNR Palermo, Italien)
- Prof. Dr. Wulf Haubensak (Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Austria)
- Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Dr. Martin Schwarz
- The Francis Crick Institute, London, UK, Prof. Dr. Andreas Schaefer
- University of Bielefeld, Dr. Martin Strube-Bloss
- University of Bonn Medical Center, Dr. Tobias Ackels

7. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Priv.-Doz. Dr. rer. nal. habil. Thomas Endres, Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Kooperationen: Daniela Dieterich
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

DFG Graduiertenschule 2413 SynAge Teilprojekt 11: Impact of stress on aging of BDNF-dependent synaptic and cognitive functions

Während des Alterungsprozesses trage vielfältige biologische Prozesse und Umwelteinflüsse zum funktionalen Abbau der Leistungsfähigkeit von neuronalen Schaltkreisen des Gehirns bei. In diesem Zusammenhang sind stressreiche Ereignisse in der frühen Entwicklung sehr wahrscheinlich von besonderer Bedeutung. In diesem Projekt untersuchen wir in Mäusen, inwiefern Stress in frühen Phasen der postnatalen Entwicklung die synaptische Plastizität und das Lernverhalten im alten Organismus beeinflussen. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf BDNF-abhängigen Mechanismen des Lernens und der synaptischen Plastizität.

Projektleitung: Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay, Prof. Dr. med. Johann Steiner, Prof. Dr. Volkmar Leßmann, Prof. Dr. med. Christian Geis
Förderer: Bund - 01.05.2023 - 30.04.2025

DZPG-CIRC: Immune mechanisms in mental health

Project partners

Christian Geis (J), Ildiko Dunay (MD), Johann Steiner (MD)

Young DZPG: Dr. rer. med. Patrick Müller (Kardiologie, DZNE Magdeburg), Dr. med. Alexander Refisch (Psychiatrie Jena), Dr. med. Ha-Yeun Chung (Neurologie Jena)

Central project: JE4: immune mechanisms;

Related project: JE1: circuit mechanisms, JE5 physico-mental Interplay cardiometabolic dimension

Associated partner: Axel Brakhage (J) microbiome analysis;

Collaboration within CIRC: see PIs above; further possible internal collaborations: Mathias Pletz/Sebastian Weis (J) patient cohorts and metabolic cages (mouse models), S. Remy (MD) circuit analysis; V. Leßmann (MD) synaptic plasticity, R. Stumm (J) transgenic animal models for immune cell fate mapping; A. Haghikia (MD)

Possible collaboration within DZPG: J. Priller (Munich) microglia involvement in disease pathology

PPI association: Patients, family members and the Triological Advisory Board will be included in data acquisition, interpretation and development of ideas for intervention strategies

Project summary:

The project aims at elucidating how inflammation-triggered immune mechanisms influence mental health. Based on preliminary work and current knowledge we will focus on cognitive dysfunction and depression for which a direct link to systemic and CNS immune activation has been established. To this end, we propose to (i) characterize neuropsychiatric symptoms and perform immunophenotyping in patients with systemic inflammation and in patients with atypical depression which is known to be associated with low-grade inflammation and to (ii) unravel mechanistic events of immune-mediated brain dysfunction leading to neuropsychiatric disease.

WP1 C. Geis will explore mechanistic events how severe systemic inflammation affects neuronal function and induces brain circuit pathology. Here, we will apply a well established polymicrobial infection mouse model in transgenic mouse lines to investigate innate immune cell activation and fate mapping at CNS border areas. Resulting neuronal circuit dysfunction will be determined by standardized behavioral phenotyping (cognition, anxiety, and depressive behavior) together with patch-clamp electrophysiology and analysis and computational modeling of hippocampal network oscillations and plasticity. Following projects will address interventional strategies using immune cell depletion or modification using genetic and pharmacological approaches.

WP2 IR. Dunay will investigate longitudinally 1) cytokine profile and soluble neurodegenerative markers in patients with typical / atypical depression 2) correlate the data with microglia and blood-brain-barrier-derived extracellular vesicles (EV) from plasma as novel biomarker for disease severity and progression 3) functional characterize the peripheral blood mononuclear cells (PBMC surface receptors, intracellular cell-subtype-specific cytokine production, phagocytic capacity as well as metabolic profile) to gain a deeper understanding of the immunological processes underlying depression and treatment effectiveness. In addition, in the murine model from Christian Geis, the synaptic changes will be elucidated by the newly established method: Flow Synaptometry. V. Leßmann (Physiology, Magdeburg) will support these immune tests and investigate the topic

of neuroregeneration e.g. by concomitant BDNF analyses.

WP3 J. Steiner will 1.) continue to recruit clinically patients with typical / atypical depression, including clinical ratings and blood sampling (established biobanking since 2007); 2.) immunocharacterize the blood samples via Flow cytometry (link to I. Dunay) and perform neutrophil function tests in patients and matched controls. Moreover, he will test if disturbances of the intestinal barrier (surrogate markers: Zonula occludens-1, Occludin & Claudin-5, Intestinal-fatty acid binding protein / I-FABP, Mucin 2 / MUC2) or blood-CSF-barrier (albumin CSF-serum-ratio) are associated with the identified immunometabolic and microbiome abnormalities in atypical depression (link to A. Brakhage & A. Haghikia).

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Kooperationen: Prof. Dr. Wulf Haubensak (Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Austria)
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.03.2025

Neuronale Repräsentation und Bewertung Amygdala-spezifischer Gedächtnisinhalte durch dopaminerge Neurone des dorsalen und ventralen tegmentalen Areals (DTA, VTA)

Die Amygdala ist eine Schlüsselstruktur für die Assoziation von Pavlov'schen konditionierten (CS) und nicht konditionierten (US) Reizen. Insbesondere der basolaterale Komplex der Amygdala (BLA) integriert CS-Informationen aus dem auditorischen Kortex und aversive US-Informationen aus thalamischen und sensorischen kortikalen Eingängen. Die Signale werden dann über ein inhibitorisches Netzwerk von hauptsächlich zentralen lateralen Amygdala (CEI)-SST⁺ - und PKC delta⁺ -Neuronen an das basale Vorderhirn und die Hirnstammkerne weitergeleitet, was zur Kontrolle von Angstverhalten beiträgt (Tovote, 2016). DA-erge Neurone im dorsalen tegmentalen Areal (DTA-Neurone) modulieren das Netzwerk von basolateralen (BLA) und zentralen (CE) Amygdalaneuronen. Die CE-projizierenden DTA-Neurone senden ein DA-erges Reinforcement-Signal an die CE. Hierbei ist entscheidend, dass dieses Signal die Effizienz der neuronalen Verschaltung von BLA/CEI verändert und damit eine Verschiebung der Gewichtung von PKC⁺ zu SST⁺ -Synapsen stattfindet (Groessl, 2018; Li, 2013). Die Amygdala wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit aversivem Angstlernen untersucht, scheint aber auch bei Belohnungsverhalten eine wichtige Rolle zu spielen. Die zugrundeliegenden Modifikationen des BLA-CE Netzwerkes bei diskriminatorischem Lernen sind aber noch nicht geklärt. Das Belohnungssystem für das ventrale tegmentale Areal (VTA) und den mesolimbischen Bereich wird ebenfalls in das BLA/CE-Netzwerk eingebunden. Daher vermuten wir, dass im BLA/CE- Netzwerk sowohl negatives als auch positives assoziatives Lernen über DTA- bzw. VTA-gekoppelte Verstärkungssignale verarbeitet wird. Entsprechend nimmt die Aktivität der VTA-Neurone und parallel der Dopamin (DA)-Gehalt der Amygdala während des Belohnungslernens zu (Correia, 2016), während die Aktivität der DTA-Neurone und der DA-Spiegel in der Amygdala bei aversiven Erfahrungen stark erhöht ist (Groessl, 2018). Somit könnten diese beiden Schaltkreise zwei spezifische Systeme im Mittelhirn darstellen, die während positiv und negativ bewerteter Lernparadigmen rekrutiert werden. Darüber hinaus sind D1 und D2 DA-Rezeptoren in den genetisch definierten neuronalen CE-Subtypen asymmetrisch verteilt. Wir vermuten daher, daß SST⁺- und PKC⁺ -Zellen von der DTA und VTA differentiell innerviert werden. Negativ bewertete Angstsignale und positiv bewertete Belohnungssignale könnten entsprechend Gedächtnisspuren erzeugen, die die genetisch definierte BLA/CEI-Netzwerkarchitektur spezifisch modulieren. Wir schlagen vor, dass DA

aus der DTA dazu führt, dass BLA zu CEI SST⁺-Synapsen während des Angstlernens verstärkt werden, während DA aus der VTA zur Folge hat, daß BLA zu CEI PKC⁺-Synapsen verstärkt werden. Falls sowohl Angst- als auch Belohnungserfahrungen das Netzwerk gleichsinnig beeinflussen, würde die Kontrolle der synaptischen Übertragung durch DA eher den anatomischen rostro-caudalen Gradienten (Kim, 2017) als den genetisch definierten neuronalen Typen entsprechen.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl, Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

SFB 1436: Neural Resources of Cognition - Unlocking the Full Potential of the Brain. TP A06: Neural resource mediated by BDNF-dependent neuroplasticity of cortico-hippocampal interactions

Neuronal interactions between the hippocampus (HIP) and prefrontal cortex (PFC) mediate essential cognitive brain functions including spatial learning and fear extinction. This project will study how performance deficits due to pathophysiological or ageing-dependent malfunction in one of the two brain areas can be ameliorated by BDNF release-dependent compensatory re-shaping of HIP-PFC synaptic circuits. We hypothesise that the HIP-PFC synaptic circuit provides a platform to serve as a neural resource that can be tuned by BDNF-dependent mechanisms and exploited as a neural reserve during age- or disease-related malfunctioning. To test this, we will employ optogenetically controlled BDNF release in separate experiments in HIP and PFC neurons, respectively, and investigate in a combined in vivo and ex vivo approach (1) the mechanisms of HIP-PFC neuronal interactions that provide the compensatory neural reserve/resource and (2) how unlocking this resource can improve cognitive functions in adult, healthy, aged, and diseased mice.

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.11.2022 - 31.12.2023

Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) C-I-R-C Teilprojekt JE4: Immune Mechanisms in mental health

Immunologische Mechanismen der psychischen Gesundheit:

The project aims at elucidating how inflammation-triggered immune mechanisms influence mental health. Based on preliminary work and current knowledge we will focus on cognitive dysfunction and depression for which a direct link to systemic and CNS immune activation has been established. To this end, we propose to (i) characterize neuropsychiatric symptoms and perform immunophenotyping in patients with systemic inflammation and in patients with atypical depression which is known to be associated with low-grade inflammation and to (ii) unravel mechanistic events of immune-mediated brain dysfunction leading to neuropsychiatric disease.

Projektleitung: Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Projektbearbeitung: Dr. Susanne Meis, Volkmar Leßmann
Kooperationen: Prof. Dr. Wulf Haubensak (Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Austria)
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2023

Neuronale Repräsentation und Bewertung Amygdala-spezifischer Gedächtnisinhalte durch dopaminerge Neurone des dorsalen und ventralen tegmentalen Areals (DTA, VTA)

Die Amygdala ist eine Schlüsselstruktur für die Assoziation von Pavlovschen konditionierten (CS) und nicht konditionierten (US) Reizen. Insbesondere der basolaterale Komplex der Amygdala (BLA) integriert CS-Informationen aus dem auditorischen Kortex und aversive US-Informationen aus thalamischen und sensorischen kortikalen Eingängen. Die Signale werden dann über ein inhibitorisches Netzwerk von hauptsächlich zentralen lateralen Amygdala (CEI)-SST+ - und PKC delta+ -Neuronen an das basale Vorderhirn und die Hirnstammkerne weitergeleitet, was zur Kontrolle von Angstverhalten beiträgt (Tovote, 2016). DAerge Neurone im dorsalen tegmentalen Areal (DTA-Neurone) modulieren das Netzwerk von basolateralen (BLA) und zentralen (CE) Amygdalaneuronen. Die CE-projizierenden DTA-Neurone senden ein DAerges Reinforcement-Signal an die CE. Hierbei ist entscheidend, dass dieses Signal die Effizienz der neuronalen Verschaltung von BLA/CEI verändert und damit eine Verschiebung der Gewichtung von PKC+ zu SST+-Synapsen stattfindet (Groessl, 2018; Li, 2013). Die Amygdala wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit aversivem Angstlernen untersucht, scheint aber auch bei Belohnungsverhalten eine wichtige Rolle zu spielen. Die zugrundeliegenden

Modifikationen des BLA-CE Netzwerkes bei diskriminatorischem Lernen sind aber noch nicht geklärt. Das Belohnungssystem für das ventrale tegmentale Areal (VTA) und den mesolimbischen Bereich wird ebenfalls in das BLA/CE-Netzwerk eingebunden. Daher vermuten wir, dass im BLA-CE-Netzwerk sowohl negatives als auch positives assoziatives Lernen über DTA- bzw. VTA-gekoppelte Verstärkungssignale verarbeitet wird. Entsprechend nimmt die Aktivität der VTA-Neurone und parallel der Dopamin (DA)-Gehalt der Amygdala während des Belohnungslernens zu (Correia, 2016), während die Aktivität der DTA-Neurone und der DA-Spiegel in der Amygdala bei aversiven Erfahrungen stark erhöht ist (Groessl, 2018). Somit könnten diese beiden Schaltkreise zwei spezifische Systeme im Mittelhirn darstellen, die während positiv und negativ bewerteter Lernparadigmen rekrutiert werden. Darüber hinaus sind D1 und D2 DA-Rezeptoren in den genetisch definierten neuronalen CE-Subtypen asymmetrisch verteilt. Wir vermuten daher, daß SST⁺- und PKC⁺-Zellen von der DTA und VTA differentiell innerviert werden. Negativ bewertete Angstsignale und positiv bewertete Belohnungssignale könnten entsprechend Gedächtnisspuren erzeugen, die die genetisch definierte BLA/CEI-Netzwerkarchitektur spezifisch modulieren. Wir schlagen vor, daß DA aus der DTA dazu führt, daß BLA zu CEI SST⁺-Synapsen während des Angstlernens verstärkt werden, während DA aus der VTA zur Folge hat, daß BLA zu CEI PKC⁺-Synapsen verstärkt werden. Falls sowohl Angst- als auch Belohnungserfahrungen das Netzwerkgleichsinnig beeinflussen, würde die Kontrolle der synaptischen Übertragung durch DA eher den anatomischen rostro-caudalen Gradienten (Kim, 2017) als den genetisch definierten neuronalen Typen entsprechen.

Projektleitung: Prof. Dr. Ralf Mohrmann, Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) // Land Sachsen-Anhalt - 01.09.2020 - 31.12.2023

2-Photonen-Mikroskop für ex vivo Untersuchungen im Gewebeschnitt (Imaging / Elektrophysiologie)

Die 2-Photonen-Mikroskopie ist heute als modernes bildgebendes Verfahren für die Untersuchung zellulärer Funktionen im Gewebeverband unentbehrlich geworden. Diese fortschrittliche mikroskopische Technik erlaubt aufgrund der geringeren Streuung des verwendeten langwelligen Anregungslichts im Infrarot-Bereich eine im Vergleich zur konventionellen Fluoreszenzmethoden erheblich größere Eindringtiefe. So können zelluläre Prozesse noch in einer Tiefe von ca. 150 μm in Schnittpräparaten visualisiert werden, deren Untersuchung für viele neurowissenschaftlich und immunologisch arbeitende Gruppen der Otto-von-Guericke-Universität essentiell ist. Obwohl in einer Reihe von AGs der Medizinischen Fakultät breites Interesse an solchen Experimenten in Gewebeschnitten besteht, existieren hier gegenwärtig nur 2-Photonen-Mikroskope, deren spezielle Konfigurationen auf Versuche mit lebenden Tierenzugeschnitten sind. Eine transiente Umrüstung dieser vorhandenen Geräte für Arbeiten in Gewebeschnitten wäre aufgrund langer Umrüstzeiten und dem damit verbundenen Arbeitsaufwand sehr ineffizient. Das beantragte 2-Photonen-Mikroskop soll deshalb als dedizierter Messplatz für Schnittpräparate dienen, wobei den Nutzern des Gerätes insbesondere auch simultane elektrophysiologische Ableitungen ermöglicht werden sollen. Das Gerät soll in die Serviceeinheit "Mehrdimensionale Mikroskopie und zelluläre Diagnostik" integriert werden, um es für alle Forschenden der OVGU Magdeburg nutzbar zu machen. Die Spezifikationen des Mikroskops sind so gewählt, dass anspruchsvolle "Live-Cell Imaging"-Experimente mit grünen und roten Fluorophoren mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung durchgeführt werden können. Dazu soll das Gerät über zwei unabhängige Laserlinien (ein stimmbarer Laser und ein Festwellenlängen-Laser) verfügen, mit deren Hilfe die jeweils benutzten Fluorophore simultan nahe ihrer Absorptionsmaxima angeregt werden können. Die Ausstattung des Scan-Kopfes ist außerdem so gewählt, dass Linien, Areale und Volumenanteile des Präparates schnell und präzise abgetastet werden können. Die verbauten Detektoren sollen außerdem regelbar sein ("gated Photomultiplier"), so dass bei optogenetischer Stimulation mittels eines externen Lasers Beschädigungen durch massiven Lichteinfall ausgeschlossen werden können. Insgesamt soll durch die Beschaffung dieses modernen 2-Photonen-Mikroskops eine erfolgreiche Bearbeitung vieler DFG-geförderter Projekte am Standort direkt unterstützt werden.

- Projektleitung:** Dr. rer. nat. Anika Dirks, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich, Prof. Dr. Oliver Stork, Prof. Dr. Markus Ullsperger, Prof. Dr. Ildiko Rita Dunay, Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, apl. Prof. Dr. Constanze Seidenbecher, Prof. Dr. Alexander Dityatev, Dr. Michael Kreutz, apl. Prof. Dr. habil. Stefanie Schreiber, Prof. Dr. Emrah Düzel, Prof. Dr. Volkmar Leßmann
- Kooperationen:** Dr. Michael Kreutz, LIN; Dr. Thomas Endres, Institut für Physiologie, OvGU Magdeburg; Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger, LIN; Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg; Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg
- Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

GRK 2413: Die alternde Synapse

Koordination des Krk 2413. Das RTG 2413 ist ein von der DFG gefördertes innovatives Forschungsprogramm. Wir - das sind 13 Promotionsstudenten und ihre Betreuer - verfolgen die Idee, dass kognitiver Leistungsabfall während des normalen Alterns auf einem synaptischen Ungleichgewicht beruht. Deshalb wollen wir im Alter auftretende Prozesse wie veränderte synaptische Proteostase, Fehlfunktionen des Immunsystems, veränderte Funktionalität der Synapse und Veränderungen der Neuromodulation besser verstehen.

- Projektleitung:** Prof. Dr. Markus Rothermel
- Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2023 - 31.07.2027

Basale Vorderhirn vermittelte Modulationen der Informationsverarbeitung in olfaktorischen kortikalen Arealen bei wachen Mäusen

Die sensorische Informationsaufnahme und -verarbeitung gehört zu den zentralen Aufgaben des Gehirns. Sensorische Informationen werden durch mehrere Gehirngebiete geleitet, die diese verarbeiten und massiv modulieren, um sie an die Bedürfnisse des Tieres anzupassen. Solche zustandsabhängigen Anpassungen können durch klassische neuromodulatorische Zentren wie dem basalen Vorderhirn oder dem Locus coeruleus vermittelt werden, die eine Vielzahl von unterschiedlichen Hirnarealen entlang der sensorischen Bahnen innervieren. Das basale Vorderhirn ist dabei ein besonders relevantes Zentrum, da es z.B. durch eine Verstärkung von relevanten Signalen oder der Schärfung von rezeptiven Feldern das Verhalten sowie kognitive Prozesse beeinflussen kann. Neuere Studien deuten darauf hin, dass zustandsabhängige Verhaltensanpassungen wahrscheinlich auf ein komplexes Zusammenspiel von Modulationsvorgängen auf kortikalen sowie subkortikalen Verarbeitungsebenen zurückzuführen sind. Im olfaktorischen System konzentrierte sich die neuromodulatorische Forschung bisher vor allem auf den Riechkolben (olfaktorischer Bulbus), der ersten zentralen Ebene der olfaktorischen Informationsverarbeitung. Modulationen auf der Ebene des olfaktorischen Kortex wurden bisher weitgehend ignoriert, nicht zuletzt aufgrund des Fehlens detaillierter Kenntnisse der anatomischen Verbindungen zwischen dem basalen Vorderhirn und dem olfaktorischen Kortex sowie der eingeschränkten Zugänglichkeit dieser tiefen Hirngebiete. In diesem Projekt planen wir den Einfluss des basalen Vorderhirns auf zwei primäre olfaktorische kortikale Areale, den vorderen olfaktorischen Kern (AON) und den vorderen piriformen Kortex (APC), detailliert zu untersuchen. Diese kortikalen olfaktorischen Areale scheinen von besonderer Bedeutung zu sein, da sie nicht nur direkte sensorische Eingänge sowie zentrifugale Projektionen von neuromodulatorischen Zentren erhalten, sondern auch zahlreiche Rückprojektionen zum OB senden. Zunächst werden wir die zentrifugalen Verbindungen des basalen Vorderhirns zum AON bzw. APC mithilfe eines dualen neuronalen Tracings im Hinblick auf folgende Fragestellungen untersuchen: Welche neuronalen Subtypen und Unterkerne des basalen Vorderhirns projizieren zu den jeweiligen olfaktorischen Kortex-Gebieten und gehören Neurone des basalen Vorderhirns, die zu AON und APC projizieren, zu separaten oder zu überlappenden Populationen? Zudem planen wir mit diesem Tracing-Ansatz, AON- oder APC-projizierende Neurone des basalen Vorderhirns selektiv mithilfe neuester optogenetischer Konstrukte spezifisch zu modulieren, und gleichzeitig neuronale Aktivität im olfaktorischen Kortex im anästhesierten sowie im wachen, sich verhaltenden Tier aufzuzeichnen. Eine weitere Reihe von Experimenten zielt schließlich darauf ab, die Auswirkungen einer spezifischen Aktivierung oder Hemmung von Fasern des basalen Vorderhirns in AON oder APC auf das olfaktorische Verhalten zu untersuchen.

Projektleitung: Prof. Dr. Markus Rothermel
Kooperationen: University of Bonn Medical Center, Dr. Tobias Ackels; University of Bielefeld, Dr. Martin Strube-Bloss; The Francis Crick Institute, London, UK, Prof. Dr. Andreas Schaefer
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2023 - 31.07.2027

Optimierung und Bereitstellung eines präzisen Geruchsapplikationsgerätes...

Die zuverlässige Präsentation von Gerüchen ist eine grosse Herausforderung für die olfaktorische neurowissenschaftliche Forschung. Oft ist die Reproduzierbarkeit von Düften zwischen unterschiedlichen Arbeitsgruppen, oder sogar innerhalb eines Labors, nicht gewährleistet. Eine präzise Stimuluskontrolle ist jedoch für die im Rahmen dieser Forschergruppe zu untersuchenden rekurrenten Eingänge unerlässlich, da nur so deren Modulationseffekte von primären sensorischen Signalen getrennt werden können. In Rahmen dieses Z-Projekts planen wir ein standardisiertes Geruchsapplikationsgerät (Olfaktometer) zu entwickeln, das sowohl in Nagetier- als auch in Insekten-Laboratorien der Forschungsgruppe eingesetzt werden kann. Der Aufbau des Gerätes wird auf einem vor kurzem von uns veröffentlichten Design eines zeitlich präzisen und modularen Olfaktometers basieren (Ackels et al. 2021). In diesem Projekt planen wir, die spezifischen Bedürfnisse aller teilnehmenden Labore im Hinblick auf ihre vorhandenen Versuchsaufbauten zu erfassen, um anschließend Olfaktometer-Hardware verbunden mit einer professionellen, standardisierten und versionskontrollierten Steuerungssoftware zu entwickeln. In der zweiten Hälfte des Förderzeitraums planen wir, allen teilnehmenden Laboratorien eine erste Generation dieses Olfaktometers zur Verfügung zu stellen. Durch die sorgfältige Entwicklung von Standardarbeitsanweisungen (SOPs) in Kooperation mit zwei ausgewählten Pilotlabors (welche über experimentelle Methoden verfügen, die eine hohe zeitliche Auflösung bieten; Nager: Rothermel, Insekt: Strube-Bloss) werden wir in einem interaktiven Prozess ein Höchstmaß an Verlässlichkeit und Nutzbarkeit des Olfaktometers innerhalb der gesamten Forschungsgruppe sicherstellen. Durch 2-4 wöchige Laborrotationen einzelner Studierender in den Z-Projektlaboren werden wir nicht nur eine kontinuierliche Soft- und Hardware-Unterstützung für das Olfaktometer sicherstellen, sondern das Z-Projekt wird auch als Ankerpunkt innerhalb der Forschungsgruppe fungieren und so ein schnelles und produktives Feedback für zukünftige Entwicklungen sicherstellen. Darüber hinaus werden wir nach der Entwicklung und erfolgreichen Einführung dieses modularen Olfaktometers das Design und die SOPs frei verfügbar machen und so die internationale Sichtbarkeit der Forschungsgruppe weiter erhöhen.

Projektleitung: Prof. Dr. Markus Rothermel
Kooperationen: Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Professorin Dr. Zhaoping Li; Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Dr. Martin Schwarz
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2023 - 31.07.2026

Rolle von kortikalen-subkortikalen Schleifen bei der Erkennung von Geruchsreizen sowie der Trennung von Vordergrund- und Hintergrunddüften...

Der olfaktorische Bulbus (OB) ist die erste Verarbeitungsstation für Geruchsinformationen im Gehirn. Dieses subkortikale Gebiet sendet Informationen an mehrere kortikale olfaktorische Zentren und erhält direkte Rückprojektionen, die umfangreiche kortikale-subkortikale Schleifen bilden. Bislang ist die genaue physiologische Funktion dieser Schleifen nur unzureichend beschrieben. Eine prominente Theorie, die auf der Grundlage von Computermodellen entwickelt wurde, besagt, dass olfaktorische kortikale-subkortikale Schleifen die durch den Geruch hervorgerufene neuronale Aktivität an den OB zurückspiegeln und dadurch die Erkennung von "Vordergrund"-Gerüchen in einem verrauschten Dufthintergrund verstärken. Diese "Vordergrund-Hintergrund-Trennung" ist für viele sensorische Verarbeitungsmodalitäten wesentlich. In diesem Tandemprojekt zwischen den Rothermel und Schwarz Labor werden wir die reziproke neuronale Aktivität zwischen dem OB und den zugehörigen kortikalen Zentren untersuchen, um ihren Beitrag zur Erkennung von Geruchsreizen sowie der Trennung von Vordergrund- und Hintergrunddüften aufzudecken. Insbesondere werden wir die kortikalen Schleifen, die zwischen dem OB und dem vorderen olfaktorischen Nukleus (AON) sowie dem OB und dem vorderem piriformen Kortex (APC) gebildet werden, funktionell vergleichen. Zu diesem Zweck werden wir eine gleichzeitige 2P-Ca²⁺-Bildgebung von kortikalen Fasern und OB-Ausgangsneuronen verwenden (Ziel 1), um ihre räumlich-zeitliche Beziehung bei verschiedenen Geruchsaufgaben zu untersuchen. Die Daten aus diesen Experimenten werden zur Verfeinerung bestehender OB-olfaktorischer Kortex-Modelle verwendet (Ziel 2). In Ziel 3 werden wir eine aktivitätsabhängige Markierung der Zellen des olfaktorischen Kortex etablieren. Die

geruchsabhängige Markierung aktiver AON- und APC-Neuronen wird es uns ermöglichen deren reziproke Projektionen mit dem OB in noch nie dagewesenem Detail mit Hilfe der Lichtblatt-Fluoreszenz-Expansionsmikroskopie (LSFEM) zu untersuchen. Schließlich wird die Expression von optogenetischen Aktuatoren in aktivitätsmarkierten Neuronen es uns ermöglichen, die kausale Beziehung der AON/APC-Aktivität bei der Geruchserkennung und der Trennung von Vordergrund- und Hintergrunddüften zu untersuchen (Ziel 4). Eine erfolgreiche Umsetzung dieses Projekts wird unser Verständnis der physiologischen Funktionen von OB-kortikalen Schleifen für die Geruchsverarbeitung und geruchsgesteuerte Verhaltensweisen grundlegend verbessern.

Projektleitung: Prof. Dr. Markus Rothermel
Kooperationen: Agence Nationale de la Recherche / The French National Research Agency, Dr. Pablo Chamero, Ph.D.
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.04.2021 - 31.03.2024

Olfaktorisch-limbische Verbindung: vom Geruch zum Verhalten...

Soziale Verhaltensweisen, konfliktiv (z.B. Aggression, Kindstötung) oder kooperativ (z.B. Paarung, Mutter-Kind Interaktionen), können bei allen sich sexuell fortpflanzenden Tierarten beobachtet werden und sind entscheidend für Gesundheit, Überleben und Reproduktion. Diese Verhaltensweisen sind vielfach instinktiv und werden ohne vorherige Exposition allein in Gegenwart von spezifischen sensorischen Reizen, die oft olfaktorischer oder Pheromon-artiger Natur sind, gezeigt. Über die neuronalen Schaltkreise, die diese Verhaltensweisen codieren, ist jedoch wenig bekannt. In diesem Projekt sollen die molekularen, zellulären und neuronalen Grundlagen olfaktorisch vermittelter sozialer Verhaltensweisen untersucht werden – ausgehend von einer Charakterisierung der neuronalen Schaltkreise bis hin zur Verhaltensrelevanz. Unser Ziel ist es zu bestimmen, wie soziale Signale zuerst im olfaktorischen Bulbus umgewandelt und im Anschluss an limbische Systeme, die für soziales Verhalten wichtig sind, weitergeleitet werden. Des Weiteren wollen wir untersuchen, wie spezielle Neurone im limbischen System, die den Neurotransmitter GABA und das Enzym Aromatase exprimieren, diese Signale verarbeiten sowie die sozialen Verhaltensweisen identifizieren, die zu ihrer Aktivierung führen. Wir werden einen vielseitigen Ansatz verwenden, der in vivo Zwei-Photonen- und mikroendoskopische Aufzeichnungen, eine selektive Markierung von neuronalen Schaltkreisen, Gantargeting sowie Verhaltenstests kombiniert, um die anatomischen und physiologischen Eigenschaften von olfaktorischen Netzwerken aufzuklären, die der Steuerung von sozialem Verhalten zugrunde liegen. Soziale Verhaltensweisen sind meist stereotyp und eine festprogrammierte Verschaltung während der Entwicklung ermöglicht ihre Charakterisierung anhand von molekulargenetischen Ansätzen. Wir werden drei spezifische Ziele verfolgen, die unabhängig, aber miteinander verbunden sind. Zu Beginn werden wir, unter Verwendung von viralen Tracern, die Neuronen Populationen des olfaktorischen Bulbus identifizieren, die auf GABAerge und Aromatase exprimierende Neuronen in der medialen Amygdala und im BNST (bed nucleus of the stria terminalis) projizieren sowie die molekulare Identität dieser Neurone untersuchen. In einem zweiten Schritt werden wir, mithilfe der in vivo Kalzium-Bildgebung, diese Neurone des olfaktorischen Bulbus auf die molekulare Bandbreite ihrer Antworten auf Chemosignale, die spezifisches soziales Verhalten codieren, untersuchen. Anschließend wird die Aktivität von GABA- und Aromatase positiven Neuronen in der Amygdala und im BNST in unterschiedlichen sozialen Verhaltensweisen funktional charakterisiert. Diese detaillierte Studie der neuronalen Schaltkreise, die gut definierte, angeborene soziale Verhaltensweisen steuern, wird einen wichtigen Schritt zum Verständnis der Codierung komplexer Verhaltensweisen durch das Gehirn liefern.

8. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Bramham, Clive R.; Leßmann, Volkmar; Hannan, Anthony J.; Wang, Changhe; Catanese, Alberto; Böckers, Tobias M.; Zhang, Hongyu

Editorial - synaptopathies : from bench to bedside

Frontiers in synaptic neuroscience - Lausanne : Frontiers Research Foundation, Bd. 15 (2023), Artikel 1291163, insges. 3 S.

[Imp.fact.: 3.7]

Brunert, Daniela; Medinaceli Quintela, Renata; Rothermel, Markus

The anterior olfactory nucleus revisited - an emerging role for neuropathological conditions?

Progress in neurobiology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 228 (2023), Artikel 102486, insges. 16 S.

[Imp.fact.: 6.7]

Leßmann, Volkmar; Kartalou, Georgia-Ioanna; Endres, Thomas; Pawlitzki, Marc; Gottmann, Kurt

Repurposing drugs against Alzheimer's disease - can the anti-multiple sclerosis drug fingolimod (FTY720) effectively tackle inflammation processes in AD?

Journal of neural transmission - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 130 (2023), Heft 8, S. 1003-1012

[Imp.fact.: 3.3]

Marouf, Babak Saber; Rebores, Antonio; Theissen, Frederik; Kaushik, Rahul; Sauvage, Magdalena M.; Dityatev, Alexander; Yoshida, Motoharu

TRPC4 channel knockdown in the hippocampal CA1 region impairs modulation of beta oscillations in novel context

Biology - Basel : MDPI, Bd. 12 (2023), Heft 4, Artikel 629, insges. 12 S.

[Imp.fact.: 4.2]

Nocke, Helmut; Meyer, Frank; Leßmann, Volkmar

Flow down gradients - the problem of pressure in this physiology core concept

Advances in physiology education - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 47 (2023), Heft 3, S. 461-475

[Imp.fact.: 2.1]

Teng, Zenghui; Kartalou, Georgia-Ioanna; Dagar, Sushma; Fraering, Patrick C.; Leßmann, Volkmar; Gottmann, Kurt

A delay in vesicle endocytosis by a C-terminal fragment of N-cadherin enhances $A\beta$ synaptotoxicity

Cell death discovery - London : Nature Publishing Group, Bd. 9 (2023), Artikel 444, insges. 9 S.

[Imp.fact.: 7.0]

NICHT BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Meyer, Frank; Leßmann, Volkmar

Vermeidung von Misskonzeptionen in der Hämodynamik - eine grundlegende Publikation in der Zeitschrift "Advances in Physiology Education" (American Physiological Society) zur

Ärzteblatt Sachsen-Anhalt - Magdeburg : Ärztekammer Sachsen-Anhalt, Bd. 34 (2023), Heft 7/8, S. 22

ABSTRACTS

Behrendt, Tom; Ibanez Quisilima, Jessica; Bielitzki, Robert; Behrens, Martina; Glazachev, Oleg S.; Brigadski, Tanja; Leßmann, Volkmar; Schega, Lutz

Intermittent hypoxic-hyperoxic exposure prior to aerobic cycling exercise does not increase serum and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in geriatric patients

Leistung steuern. Gesundheit stärken. Entwicklung fördern. / Deutsche Vereinigung für Sportwissenschaft, 2023 - Hamburg : Feldhaus, Edition Czwalina ; Schlesinger, Torsten *1976*, S. 185 - (Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft; Band 301)

DISSERTATIONEN

Bhutta, Sobia-Shakoor; Albrecht, Anne [ErwähnteR]; Rumpel, Simon [ErwähnteR]

Wirkung von Rhodiola-Derivaten auf die kognitiven Fähigkeiten der Maus - eine tierexperimentelle Studie
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2022, Dissertation Universität Magdeburg 2023, 2-81
Blätter

Khodaie, Babak; Leßmann, Volkmar [AkademischeR BetreuerIn]

Regulation of low repeat spike timing-dependent LTP in CA1 of mouse hippocampal slices by GABAergic inhibition and Dopamine signaling
Magdeburg: Universitätsbibliothek, Dissertation Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für
Naturwissenschaften 2023, 1 Online-Ressource (147 Seiten, 8.94 MB) ;
[Literaturverzeichnis: Seite 127-146]