



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2021

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

# INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Tel. 49 (0)391 67 15875

daniela.dieterich@med.ovgu.de

## 1. LEITUNG

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

## 2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel Becker

Prof. Dr. Markus Fendt

## 3. FORSCHUNGSPROFIL

### Forschungsschwerpunkte:

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie liegen auf den Gebieten der Neuropharmakologie, der molekularen Neurobiologie und der Neuroimmunpharmakologie, und reflektieren damit die beiden Schwerpunkte der hiesigen Fakultät Neurobiologie und Immunologie. Mit einem vielfältigen Methodenrepertoire der Molekularbiologie, Proteinchemie, Mikroskopie und der Verhaltenspharmakologie konzentrieren wir uns auf das Zusammenspiel von Neuronen und Astrozyten bei synaptischer Funktion und Plastizität, die zellulären Grundlagen von Sucht und Toleranz sowie von Schizophrenien, und die Bedeutung der Opioid- und Cannabinoid- Rezeptoren und deren Liganden bei Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem.

### Spezifische Forschungsthemen:

- Molekulare Charakterisierung neuronaler und astroglärer Proteome während der Hirnentwicklung und während synaptischer Plastizität
- Bedeutung des Immunproteasoms für die Hirn-Funktion
- Geruchsinduziertes Furchtverhalten (jeweils Links zu Details (nur auf Englisch))
- Rolle von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bei angeborener und erlernter Furcht
- Emotionale Aspekte von Event-Lernen
- Rolle von Emotionen bei narkoleptischen Episoden
- Untersuchungen zur Rolle der epigenetischen Regulation der Sensibilisierung nach Morphinapplikation
- Einfluß einer Vagusstimulation an einem Tiermodell für Depression (Bulbektomie bei Ratten)
- Untersuchungen zur Wirkung einer zerebralen Tiefenstimulation auf das Trinkverhalten alkoholsüchtiger Ratten an einem Tiermodell der Depression (Bulbektomie)
- Analyse von metabotropen glutamatergen Mechanismen an Tiermodellen für Schizophrenie
- Untersuchungen der Schmerzperzeption in Tiermodellen für Schizophrenie

## 4. KOOPERATIONEN

- Dr. Ayse Yarali, LIN
- Dr. Karin Richter

- Dr. Markus Wöhr, Institut für Psychologie, Marburg
- Dr. Michael Kreutz, LIN
- Dr. Thomas Endres, Institut für Physiologie, OvGU Magdeburg
- Dr. Ulrich Thomas, LIN
- Dr. Wolfgang Tischmeyer, LIN
- Forschungsverbund Magdeburg-Berlin
- Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Universität Jena
- Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg, Dr. Michael R. Kreutz
- Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Schweiz
- Prof. Dr. B. Bogerts, Klinik f. Psychiatrie
- Prof. Dr. Bertram Geber, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- Prof. Dr. Burkhardt Schraven
- Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger, LIN
- Prof. Dr. Erin M. Schuman, MPI Frankfurt
- Prof. Dr. Gerbrug Keilhoff
- Prof. Dr. H.-G. Bernstein, Klinik f. Psychiatrie
- Prof. Dr. Klaus G. Reymann, Forschungsinstitut Angewandte Neurowissenschaften, Brenneckestr. 6, 39120 Magdeburg
- Prof. Dr. Kobi Rosenblum, Haifa
- Prof. Dr. Michael Koch, Institut für Hirnforschung II (Abteilung Neuropharmakologie), Bremen
- Prof. Dr. Noam Ziv, Technion Haifa
- Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, FNW
- Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, OvGU Magdeburg
- Prof. Dr. Peter J. Flor, Institut für Biologie, Regensburg
- Prof. Dr. Stephen Liberles, Cell Biology, Harvard Medical School, USA
- Prof. Dr. Ulrike Seifert, IMKI
- Suchtforschungsverbund München
- Technion Israel Institute of Technology, Israel, Professor Noam Ziv

## 5. FORSCHUNGSPROJEKTE

**Projektleitung:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Kooperationen:** Technion Israel Institute of Technology, Israel, Professor Noam Ziv; Otto-von-Guericke University Magdeburg, Prof Oliver Stork; Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg, Dr. Michael R. Kreutz  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2021 - 31.07.2025

### **Interdependencies of autophagy, protein synthesis, aging, activity and synaptic viability.**

Synapses in the brain can persist for months and even years. Their proteinaceous components, however, become dysfunctional after much shorter periods, and thus must be continuously removed and degraded. Autophagy is one such removal pathway, mainly involved in clearance of protein complexes and aggregates. Significant evidence suggests that aging is associated with impaired protein clearance, and that manipulations that augment autophagy increase life-span and rejuvenate multiple physiological processes including several pertaining to synaptic and cognitive functions. Catabolic and anabolic processes are often coupled, and thus manipulations that enhance autophagy are likely to affect other aspects of protein metabolism. Our overall goal in this project is thus to gain a broader view of the effects exerted by such manipulations, using them to expose interdependencies among autophagy, protein synthesis, aging, activity, and synaptic viability. To that end we will examine how manipulations of autophagy affect (synaptic) protein synthesis and degradation in standard and aged neuronal cultures, in mice of different ages, and in mice raised in enriched environments. Long-term imaging will be used to examine how these manipulations affect autophagic flux, neuronal viability, synaptic persistence, tenacity and function, as well as resilience to stressors. Ultimately, we hope to use the obtained data to identify autophagy-associated targets for manipulations aimed at improving life-long neuronal and synaptic viability, and test a subset of these within the consortium.

---

**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. Daniela Christiane Dieterich, Dr. rer. nat. Anika Dirks, Prof. Dr. Oliver Stork, Prof. Dr. Bertram Gerber, Prof. Dr. Thomas Wolbers, Prof. Dr. habil. Tömme Noesselt  
**Kooperationen:** Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) , Magdeburg; Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2017 - 30.06.2023

### **CBBS Graduiertenprogramm**

The aim of our CBBS neuroscience graduate program (CBBS GP) is to connect students from the Otto von Guericke University (OVGU), the Leibniz Institute for Neurobiology (LIN) and the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE). The CBBS graduate program is founded by the Center for Behavioral Brain Sciences CBBS, a central scientific institution of the Otto von Guericke University Magdeburg.

Currently, more than 150 PhD students, MD students and postdocs are already registered. Under the umbrella of the Otto von Guericke Graduate Academy (OVG-GA), the CBBS GP offers assistance on arrival in Magdeburg / Germany, helps to overcome bureaucratic hurdles and gives students a guide how to shape their own career. In addition, the CBBS GP organizes German courses in various formats and creates the basis for a scientific exchange thanks to the study groups offered. In addition to the calendar, which now includes all events taking place on the medical campus, the CBBS GP tries to give an overview of the research taking place on that campus with the new ring lecture. The CBBS GP provides information about national and international job offers, including the black board with job advertisements for students, PhDs, MDs and postdocs.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

### **The NMDA receptor complex - a signalling hub at the origin of cognitive flexibility?**

The NMDA receptor (NMDAR) is one of the most thoroughly investigated receptors in the mammalian brain. It plays an important role in learning and memory and NMDAR hypofunction or pharmacological NMDAR inhibition leads to impairments in cognitive flexibility. However, the mechanistic underpinnings of its role for cognitive flexibility and consequently the possibilities to exploit, expand or mobilise neural resource associated with its function are rather poorly investigated and developed so far. Research has stagnated here at least in part for two reasons, the lack of behavioural paradigms that are sophisticated and sensitive enough to unmask underlying behavioural processes and the lack of knowledge about the NMDAR signalling hub. This hub extends beyond the receptor complex itself and its interactome in the sense that endogenous modulators and eventually glial signalling components are part of it. The aim of our project is to unravel the contribution of the NMDAR signalling hub to cognitive flexibility. We will focus our analysis on subregions of the frontal cortex involved in cognitive flexibility. We will combine a sophisticated behavioural paradigm in mice (attentional set shifting) with state-of-the-art, highly sensitive proteome analyses deciphering molecular, cellular and network properties of cognitive flexibility. In particular, the effect of age, environmental and cognitive enrichment, and circadian strain on the NMDAR signalling hub will be assessed with the aim to identify key players in the different subregions of the frontal cortex. This will enable us to identify druggable targets and corresponding intervention strategies. Our hypothesis is that a specific modulation of those components of the NMDAR signalling hub that are associated - both on a group and individual level - with stronger cognitive flexibility can be used as a neural resource. Consequently, pharmacological inventions specifically targeting these components should efficiently improve impaired cognitive flexibility and thereby improve cognitive functioning in general.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Andrea Kröger, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich, Dr. rer. nat. Michael Kreutz  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.06.2020 - 30.09.2022

### **MyoCognition - Myokine zur Steigerung der kognitiven und allgemeinen Leistungsfähigkeit im Alter**

In MyoCognition we want to identify the biologically active part of the myokine irisin and test the biological effectiveness of the active fragment in in vitro and in vivo models of the metabolic syndrome, persistent viral infection and Alzheimer's disease. We will describe the influence of Irisin on the development of pathologies in the aging brain and Irisin as a biomarker for high-risk ages. MyoCognition strategy will not only conceptualize an innovative therapy option for comorbid older patients, but also link applied research with exploitation possibilities in the state of Saxony-Anhalt through the joint development of a validated biomarker, the active ingredient and its application.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, FNW  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

### **The Ageing Synapse -, Molecular, Cellular and Behavioral Underpinnings of Cognitive Decline**

Mit zunehmendem Alter ist selbst bei ansonsten Gesunden ein kognitiver Leistungsabfall zu beobachten. Die Gründe für diese Einschränkungen sind kaum erforscht, obwohl sie für die Betroffenen erhebliche Einbußen der Lebensqualität zur Folge haben und auch erhebliche Kosten für die Sozialversicherungssysteme verursachen. Das beantragte Graduiertenkolleg SynAGE konzentriert sich auf die alternde Synapse als Nukleationspunkt des kognitiven Leistungsabfalls. In vier transversalen Themen, nämlich der im Alterungsprozess (i) veränderten synaptischen Proteinhomöostase, der (ii) aberranten Funktionalität der multipartären Synapse, der (iii) Dysfunktionalität des Immunsystems und der (iv) veränderten Neuromodulation will unser Team aus Molekular-, Zell- und Systemneurowissenschaftlern diese Dysbalance verstehen und damit Grundlagen für innovative Intervention schaffen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

### **Functional role of neuronal ageing on neuron-T cell interaction during viral CNS infection**

Our society is an ageing one with both cognitive decline and impairments in immune response of varying severities and causalities affecting individuals and family alike. Especially, the increasing susceptibility of the elderly to viral infections cause increasing problems for individuals and for the society as a whole. Here, we will investigate the impact and functional role of neuronal ageing on neuron-T cell interaction during neurotropic viral infection. New cultivation techniques for neurons mimicking neuronal ageing, which also take viscoelastic properties of the ageing brain into account, will be used in addition to *in vivo* cell type-selective metabolic proteome labeling. Within these systems we aim to explore the molecular and crucially intra- and intercellular mechanisms underlying the increased susceptibility to neuronal infections in the elderly. The focus is laid on how ageing of neurons impacts signal transduction and activation in neurons themselves as well as in antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells. Furthermore, the interaction of neurons and T cells shall be investigated *in vivo* under pathophysiological conditions via systemic infection with neurotropic Langkat virus, an attenuated member of the Tick-borne encephalitis virus. Collectively, the project will shed important insights into the molecular dynamics regulating the age-dependent interplay of the immune system with the nervous system both *in vitro* and *in vivo*.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt  
**Kooperationen:** Andrzej Pilc, Institute of Pharmacology, Polish Acad. Sci., and at Jagiellonian University, Poland; Dr. Vegard Brun & Dr. Kirsten Brun Kjelstrup, Department of Clinical Medicine, University of Tromsø, Norwegen; Ingebrigt Sylte, Department of Medical Biology, Faculty of Health Science, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Angel Moldes-Anaya, PET-center, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway; Andrzej Bojarski, Dep. Medicinal Chemistry, University of Cracow, Poland  
**Förderer:** Sonstige - 24.09.2018 - 31.12.2022

### **GABA-B receptor modulators with functional selectivity - a putative new class of antidepressant drugs**

**Background:** The clinical challenges and shortcomings with the existing pharmacotherapy of anxiety and depression require new pharmacological strategies. Recent models of disease neurobiology and pathology, as well as preclinical studies, point to the GABA-B receptor as a putative target for new drug development.  
**Hypothesis:** Functional selectivity is the ability of a ligand to activate one signaling pathway of a receptor in front of others. Increased understanding of GABAB-R signaling indicates that allosteric modulators with functional selectivity promoting beneficial, while blocking potential deleterious pathways are promising candidates for the

pharmacotherapy of anxiety and depression.

Methods: We have identified modulators of the GABA-B receptor, and now we will use these compounds to identify modulators with the beneficial functional selectivity. We will use a combination of structure based ligand design, organic synthesis, and in vitro functional assays. The most promising modulators will be tested in animal models evaluating their effect on fear, anxiety depression, learning and memory. The brain systems affected by the modulators will be identified with Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).

Deliveries: The main deliveries from the project may be patentable innovative compounds that modulate GABA-B activity and have promising effects in animal models.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt  
**Projektbearbeitung:** M.Sc. Archana Durairaja, M.Sc. Naadine Faesel  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.05.2019 - 30.04.2022

### **Rolle von Orexin in Maus-Paradigmen für Verhaltens-Endophänotypen der Schizophrenie**

Orexin ist vor allem aufgrund seiner Rolle bei der Regulation von Essverhalten und Wachheit bekannt. Allerdings projiziert das Orexin-System auch in Gehirnareale, die andere Funktionen haben. Das impliziert, dass Orexin eine komplexere Rolle als bislang angenommen hat. Unterstützt wird das durch Tierstudien - u.a. aus unserem Labor -, die zeigen, dass das Orexin-System an Prozessen wie z.B. Emotionen, Belohnung, Soziabilität und Kognition beteiligt ist. Studien an Patienten mit Narkolepsie (d.h. einem Verlust von Orexin-Neuronen) oder mit Schizophrenie zeigen zudem Zusammenhänge zwischen dem Orexin-System und psychiatrischen Symptomen. Zum Beispiel kommen Halluzinationen bei Narkolepsie und Schizophrenie vor, bestimmte Schizophrenie-Symptome sind mit veränderten Orexin-Konzentrationen im Blut assoziiert, und Neuroleptika beeinflussen Orexin-Konzentrationen in bestimmten Gehirnarealen. Basierend auf diesen Befunden testen wir die Hypothese, dass Orexin eine Rolle bei Verhaltens-Endophänotypen der Schizophrenie spielt, unter Verwendung genetischer, pharmakologischer und chemogenetischer Manipulationen des Orexin-Systems bei Mäusen, die in verschiedenen Verhaltensparadigmen untersucht werden. In diesen Paradigmen werden Endophänotypen getestet, die mit den positiven, negativen, affektiven und kognitiven Symptomen der Schizophrenie assoziiert sind. Zuerst werden Versuche mit Orexin-defizienten Mäusen durchgeführt, was zum Verständnis psychotischer Symptome bei Narkolepsie beitragen wird. Des Weiteren werden wir die Orexin-Transmission in bestimmten Gehirnregionen von Wildtyp-Mäusen lokal inhibieren, um die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen zu untersuchen. Zuletzt wollen wir das Orexin-System aktivieren und testen, ob diese Aktivierung Schizophrenie-ähnliche Endophänotypen positiv beeinflusst. Zusammengefasst wird der vorliegende Antrag unser Verständnis des Orexin-Systems und dessen Rolle bei Verhaltens-Endophänotypen der Schizophrenie verbessern. Zudem werden unsere Ergebnisse einen Beitrag bei der Entwicklung verbesserter pharmakologischer Therapien bei Schizophrenie und Narkolepsie leisten.

---

**Projektleitung:** Dr. Anne Bayrhammer  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.01.2020 - 31.12.2022

### **CBBScircuitS - A Neuronetwork for functional analysis of the engram connectome**

Ein Mensch erlebt im Alltag viele sich überlappende Informationen die potentiell Gedächtnisstörungen schaffen und eine Herausforderung für das unabhängige Speichern von Erinnerungen sind. Der Hippocampus ist für die Förderung dieser grundlegenden Funktion verantwortlich, indem er das Speichern ähnlicher Erfahrungen unabhängig voneinander (Mustertrennung) ermöglicht oder in komplexen Situationen zuvor gespeicherte Muster (Mustervervollständigung) abrufen. Störungen bei Bildung, Speicherung und Wiederabrufen individueller Erinnerungen werden bei vielen neurologischen Erkrankungen, wie mentaler Retardierung, Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen und Demenz, beobachtet. Auf der anderen Seite des Spektrums kognitiver Störungen befinden sich die hartnäckigen, aufdringlichen Erinnerungen mit denen schwer zu leben ist, z.B. posttraumatische Belastungsstörungen. Die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Behandlungen ist begrenzt.

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

Mustertrennung/-Vervollständigung beteiligt sind deren Veränderungen mit Hilfe neuester Engramm-Etikettierungstechnologien, mit denen wir die Geschichte der Engrammzellen zusammen mit proteomischen und elektrophysiologischen Werkzeugen verfolgen können, untersuchen. Wir werden uns besonders 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 neue Proteomik-Werkzeuge verwenden, um die molekulare Signatur von 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. Anika Dirks  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.06.2019 - 30.06.2023

### **Female Scientists Network FSN - Magdeburg connects life-scientists & alumnae**

The Female Scientists Network invites all female scientists connected to Magdeburg to join. It doesn't matter whether Magdeburg was the starting point, an intermediate stop or the goal of your career.

The task of our network is to connect alumni and currently in Magdeburg working scientists, to win them as role models or mentors for future junior scientists and to highlight various career paths inside and outside academia.

Funded by: RTG 2413, RTG 2408, CRC 854

---

**Projektleitung:** Dr. rer. nat. Anke Müller  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.01.2021 - 31.12.2022

### **Statin-induzierte Auswirkungen auf Piezo1-vermittelte Mechanotransduktion im zentralen Nervensystem.**

Obwohl das Gehirn eines der bestgeschützten Organe ist, wirken dennoch eine Vielzahl von mechanischen Kräften auf die Zellen im zentralen Nervensystem (ZNS). Neben Verletzungen, Entzündungen und Proteinablagerungen in neurodegenerativen Krankheitsverläufen induzieren auch andere physiologische Prozesse, wie Veränderungen der extrazellulären Matrix oder auch eine Neuordnung des Zytoskellets mechanische Kräfte, die zu zellulären Anpassungsprozessen beitragen. Auch Statine, die als Lipidhemmer häufig verschrieben werden, können die zellulären Membraneigenschaften durch eine Cholesterolreduktion verändern. Inwiefern sich eine Langzeittherapie auf die Wahrnehmung von mechanischen Kräften durch Zellen des ZNS auswirkt, ist jedoch weitgehend unklar. Einer der Kanäle, der direkt durch eine erhöhte Membranspannung aktiviert wird, ist Piezo1.

Ziel des Projektes ist es, den Einfluss von Statinen auf die durch Piezo1-vermittelte Mechanotransduktion an neuronalen Zellkulturen zu untersuchen. Das Projekt soll somit zum Verständnis der lipidhemmenden Wirkung von Statinen auf die Mechanotransduktion im ZNS beitragen, um so das Potenzial dieses Medikaments zukünftig bestmöglich auszuschöpfen.

---

**Projektleitung:** Dr. rer. nat. Iris Müller  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2020 - 31.08.2022

### **Sagt die Leistung in einem Sicherheitslern-Paradigma die individuelle Stressresilienz oder -vulnerabilität vorher? (host: Markus Fendt, IPT)**

Stress-Episoden können langfristig zu verschiedenen neuropsychiatrischen Krankheiten führen, können aber auch ohne Folgen sein (Resilienz). Diese Beobachtung führte zur Suche nach frühen Indikatoren der langfristigen Stress-Folgen. Beim Menschen und beim Labornager wurden Veränderungen bei verschiedenen immunologischen und hormonellen Biomarkern nach Stress-Episoden beschrieben, die den Krankheitstyp und -verlauf vorhersagen



könnten. Beim Mensch wurde kürzlich gezeigt, dass die Leistung im Sicherheitslernen positiv mit späterer Stress-Resilienz korreliert. Beim Sicherheitslernen wird Furcht ausgelöst, die dann in Gegenwart eines gelernten Sicherheitsreizes zu unterdrücken ist. Bisher ist unbekannt, ob Sicherheitslernen Auswirkungen auf immunologischen und hormonellen Biomarkern hat bzw. mit diesen interagiert. Sicherheitslernen ist auch beim Labornager beschrieben. Im beantragten Projekt soll untersucht werden, ob und wie beim Tier damit auch Stress-Resilienz vorauszusagen ist. Zusätzlich werden immunologische und hormonelle Biomarker im Blut und Gehirn, sowie die Integrität der Blut-Hirn-Schranke zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst. Die Hypothese ist, dass die Stärke des Sicherheitslernen bei Mäusen, kombiniert mit immunologischen und endokrinen Biomarkern im Blut und Gehirn, den Typ und den Verlauf chronischer und akuter stress-induzierter Verhaltensdefizite vorhersagt. Sollte diese Hypothese bestätigt werden, könnten dann beim Mensch die akuten und chronischen Krankheitstypen und -verläufe besser vorhergesagt werden (reverse Translation) und die Therapie individuell entsprechend optimiert werden (personalisierte Medizin).

## 6. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Annamneedi, Anil; Angel, Miguel; Gundelfinger, Eckart D.; Stork, Oliver; Çalışkan, Gürsel**

The presynaptic scaffold protein bassoon in forebrain excitatory neurons mediates hippocampal circuit maturation - potential involvement of TrkB signalling

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, 2000, Bd. 22 (2021), 15, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 5.923]

**Becker, Axel; Helmuth, Martin; Trzeciak, Doris; Chindo, Ben A.**

Methanol extract of Ficus platyphylla decreases cerebral ischemia induced injury in mice

Journal of ethnopharmacology: an interdisciplinary journal devoted to bioscientific research on indigenous drugs ; the official journal of the International Society of Ethnopharmacology - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 278 (2021), insges. 6 S.;

[Imp.fact.: 4.36]

**Bicakci, Ahmet Oguzhan; Tsai, Pei-Ling; Kahl, Evelyn; Mayer, Dana; Fendt, Markus**

Dissociative effects of neuropeptide S receptor deficiency and nasal neuropeptide S administration on T-maze discrimination and reversal learning

Pharmaceuticals - Basel: MDPI, 2004, Bd. 14 (2021), 7, insges. 13 S.;

[Imp.fact.: 5.863]

**Durairaja, Archana; Fendt, Markus**

Orexin deficiency modulates cognitive flexibility in a sex-dependent manner

Genes, brain and behavior: official journal of IBANGS - International Behavioural and Neural Genetics Society - Copenhagen [u.a.]: Blackwell Munksgaard, 2002, Vol.20.2021, 3, e12707, insgesamt 12 Seiten;

[Imp.fact.: 3.397]

**Düsedau, Henning Peter; Steffen, Johannes; Figueiredo, Caio Andreeta; Boehme, Julia Désirée; Schultz, Kristin; Erck, Christian; Korte, Martin; Faber-Zuschratter, Heidi; Smalla, Karl-Heinz; Dieterich, Daniela C.; Kröger, Andrea; Bruder, Dunja; Dunay, Ildikò Rita**

Influenza A virus (H1N1) infection induces microglial activation and temporal dysbalance in glutamatergic synaptic transmission

mBio - Washington, DC: American Society for Microbiology, 2010, Bd. 12 (2021), 5, insges. 24 S.;

[Imp.fact.: 7.867]

**Faesel, Nadine; Kolodziejczyk, Malgorzata H.; Koch, Michael; Fendt, Markus**

Orexin deficiency affects sociability and the acquisition, expression, and extinction of conditioned social fear

Brain research: an international multidisciplinary journal devoted to fundamental research in the brain sciences - Amsterdam: Elsevier, Vol. 1751.2021, 147199, 9 Seiten;

[Imp.fact.: 2.733]

**Faesel, Nadine; Schünemann, Maik; Koch, Michael; Fendt, Markus**

Angiotensin II-induced drinking behavior as a method to verify cannula placement into the cerebral ventricles of mice - an evaluation of its accuracy

Physiology & behavior: official journal of the International Behavioral Neuroscience Society - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 1976, Vol. 232.2021, 113339, insgesamt 5 Seiten;

[Imp.fact.: 2.826]

**Fendt, Markus; Gonzalez-Guerrero, Claudia Paulina; Kahl, Evelyn**

Observational fear learning in rats - role of trait anxiety and ultrasonic vocalization

Brain Sciences - Basel : MDPI AG, Bd. 11 (2021), 4, Artikel 423, insges. 16 S.

[Imp.fact.: 3.394]

**Fendt, Markus; Kreutzmann, Judith C.; Jovanovic, Tanja**

Learning safety to reduce fear - recent insights and potential implications

Behavioural brain research: an international journal - Amsterdam: Elsevier - an international journal, Bd. 411 (2021), insges. 3 S.;

[Imp.fact.: 2.977]

**Fernandez-Orth, Juncal; Rolfes, Leoni; Gola, Lukas; Bittner, Stefan; Andronic, Joseph; Sukhorukov, Vladimir L.; Sisario, Dmitri; Landgraf, Peter; Dieterich, Daniela C.; Cerina, Manuela; Smalla, Karl-Heinz; Kähne, Thilo; Budde, Thomas; Kovač, Stjepana; Ruck, Tobias; Sauer, Markus; Meuth, Sven**

A role for TASK2 channels in the human immunological synapse

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, 1971, Bd. 51 (2021), 2, S. 342-353;

[Imp.fact.: 4.404]

**French, Timothy; Israel, Nicole; Düsedau, Henning Peter; Tersteegen, Anne; Steffen, Johannes; Cammann, Clemens; Topfstedt, Eylin; Dieterich, Daniela C.; Schüler, Thomas; Seifert, Ulrike; Dunay, Ildikò Rita**

The immunoproteasome subunits LMP2, LMP7 and MECL-1 are crucial along the induction of cerebral toxoplasmosis

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Bd. 12 (2021), insges. 16 S.;

[Imp.fact.: 5.085]

**Ghelani, Tina; Montenegro-Venegas, Carolina; Fejtova, Anna; Dresbach, Thomas**

Nanoscope analysis reveals an orderly arrangement of the presynaptic scaffold protein Bassoon at the Golgi-apparatus

Frontiers in molecular neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2008, Bd. 14 (2021), insges. 19 S.;

[Imp.fact.: 5.639]

**Harb, Mahmoud; Jagusch, Justina; Durairaja, Archana; Endres, Thomas; Leßmann, Volkmar; Fendt, Markus**

BDNF haploinsufficiency induces behavioral endophenotypes of schizophrenia in male mice that are rescued by enriched environment

Translational Psychiatry - London: Nature Publishing Group, 2011, Bd. 11 (2021), insges. 13 S.;

[Imp.fact.: 5.28]

**Kaushik, Rahul; Lipachev, Nikita; Matuszko, Gabriela; Kochneva, Anastasia; Dvoeglazova, Anastasia; Becker, Axel; Paveliev, Mikhail; Dityatev, Alexander**

Fine structure analysis of perineuronal nets in the ketamine model of schizophrenia

European journal of neuroscience: EJM - Oxford [u.a.]: Wiley, Bd. 53 (2021), 12, S. 3988-4004;

[Imp.fact.: 3.386]

**Kreutzmann, Judith C.; Fendt, Markus**

Intranasal oxytocin compensates for estrus cycle-specific reduction of conditioned safety memory in rats - implications for psychiatric disorders

Neurobiology of Stress - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 2015, Bd. 14 (2021), insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 5.441]

**Kreutzmann, Judith C.; Marin, Marie-France; Fendt, Markus; Milad, Mohammed; Ressler, Kerry; Jovanovic, Tanja**

Unconditioned response to an aversive stimulus as predictor of response to conditioned fear and safety - a cross-species study

Behavioural brain research: an international journal - Amsterdam: Elsevier - an international journal, Bd. 402 (2021), insges. 8 S.;

[Imp.fact.: 2.977]

**Montenegro-Venegas, Carolina; Fienko, Sandra; Anni, Daniela; Pina-Fernández, Eneko; Frischknecht, Renato; Fejtova, Anna**

Bassoon inhibits proteasome activity via interaction with PSMB4

Cellular and molecular life sciences - Cham (ZG): Springer International Publishing AG, 1997, Bd. 78 (2021), 4, S. 1545-1563;

[Imp.fact.: 9.261]

**Soleimanpour, Elaheh; Bergado Acosta, Jorge R.; Landgraf, Peter; Mayer, Dana; Dankert, Evelyn; Dieterich, Daniela C.; Fendt, Markus**

Regulation of CREB phosphorylation in nucleus accumbens after relief conditioning

Cells: open access journal - Basel: MDPI, 2012, Bd. 10 (2021), 2, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 6.6]

**Stryjek, Rafal; Parsons, Michael H.; Fendt, Markus; Święcicki, Jan; Bębas, Piotr**

Let's get wild - a review of free-ranging rat assays as context-enriched supplements to traditional laboratory models

Journal of neuroscience methods - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 1979, Bd. 362 (2021), insges. 14 S.;

[Imp.fact.: 2.39]

## DISSERTATIONEN

**Germer, Josephine; Engelmann, Mario [ErwähnteR]; Müller, Christian [ErwähnteR]**

Die Effekte von Geschlecht und Neuropeptid S Rezeptor-Mangel auf die Spezifität des Furchtgedächtnisses bei der Labormaus

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, verschiedene Seitenzählung, Diagramme, Formulare

**Kreutzmann, Judith C.; Fendt, Markus [AkademischeR BetreuerIn]**

Behavioral and neural characterization of safety learning

Magdeburg, 2021, 169 Seiten, Illustrationen, Diagramme, 30 cm

**Schmidt, Christian; Roskoden, Thomas [ErwähnteR]; Mayer, Geert [ErwähnteR]**

Narcoleptic episodes of laboratory rodents - Development of therapeutic strategies and of a rat model

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, verschiedene Seitenzählung, Illustrationen, Diagramme

**Sibinski, Anne; Dityatev, Alexander [ErwähnteR]; Duch, Carsten [ErwähnteR]**

Punishing Effect of *Rhodiola rosea* in larval *Drosophila melanogaster*

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, 2-67 Blätter, Illustrationen, Diagramme