OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

NAT FAKULTÄT FÜR NATURWISSENSCHAFTEN

Forschungsbericht 2022

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. Constanze Lenschow
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. 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 Hirngebieten, 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, Fluorescenz 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
Mehrkanalmessysteme 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 Sanitá, 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 Sanitá, 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
- Mönnigmann, 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
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

Adpative strukturelle und funktionelle Gehirnplastizität nach konsekutiver Stresserfahrung: Analysen zur Rolle von Cannabinoid-Rezeptoren als Vermitller 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. habil. Oliver Speck, Prof. Dr. Jochen Braun
Projektbearbeitung: M.Sc. Ehsan Kakaei
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.05.2017 - 30.03.2022

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: Bund - 01.03.2022 - 28.02.2025

DrosoExpect - Verstärkungslernen und -erwartung bei der Fruchtfliege Drosophila melanogaster - Teilprojekt experimentelle Arbeiten (01GQ2103B)

Insekten haben Gehirne - wie sonst würden Ameisen oder Bienen nach Hause finden oder eine Fliege uns entkommen? Im Vergleich zum Menschen bestehen ihre Gehirne aber aus sehr viel weniger Nervenzellen - und doch hat die jüngste Forschung eine verblüffende Komplexität der neuronalen Schaltkreise im Insektengehirn aufgedeckt. Wozu ist all diese Komplexität gut? Unser Ziel ist es, Vorstellungen aus der Lernpsychologie auf diese neu entdeckten Schaltkreise abzubilden. Bisher hat man sich z.B. weitgehend darauf konzentriert, was diese Tiere lernen, wenn sie eine Belohnung oder Bestrafung erhalten, ganz wie im Falle der bekannten Pawlowschen Lernexperimente mit Hunden. Im Gegensatz dazu wollen wir untersuchen, wie Insekten erlernen unter welchen Umständen sie eine Belohnung oder Bestrafung eben gerade nicht erhalten (engl. conditioned inhibition). Anatomische und verhaltensbiologische Arbeiten werden mit der optogenetischen Kontrolle belohnender oder bestrafender Nervenzellen im Gehirn kombiniert und in ein realistisches computergestütztes Modell der Verhaltenssteuerung überführt. Das Projekt wird so Einblicke in die Fähigkeit des zahlenmäßig einfachen und doch hochkomplex verschalteten Gehirns der Fruchtfliege liefern und so als Beispiel 'biologischer Intelligenz' dienen. Die erarbeiteten Computermodelle können dann als Vorbild für eine effektive und energieeffiziente Verhaltenssteuerung herangezogen werden, was eine Entwicklung gleichermaßen 'intelligenter' autonomer Roboter inspirieren kann. Die experimentellen Arbeiten werden unter Federführung von Prof. Bertram Gerber am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg durchgeführt, die computergestützten Modellierungen werden von Prof. Martin Nawrot an der Universität zu Köln angeleitet. Wissenschaftlicher Verbundpartner ist Prof. Brian H. Smith von der Arizona State University, USA, Kooperationspartnerin ist Dr. Tihana Jovanic vom Institut Pasteur in Paris, Frankreich.

Projektleitung: Prof. Dr. Bertram Gerber
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2022 - 31.07.2025

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. 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: Prof. Dr. Bertram Gerber
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 15.11.2018 - 01.08.2022

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. Kristine Krug
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2022 - 31.07.2024

State-dependent decoding and control of neuronal circuits and signals for perceptual decisions

Summary for the extension of the Heisenberg-Professorship.
Everyday life presents perceptual tasks every moment of the waking day. Walking up and down in a built environment, we may have to find the building we have an appointment in, while we navigate static objects and moving people in our path, meanwhile our gaze might be drawn to faces we recognize. In the past decades, we have made significant strides in understanding the neural substrates that support perceptual judgements about three-dimensional figures and objects and their movement trajectories (Gold & Shadlen 2007; Krug 2020). Most of the underlying evidence has been generated using judgments that take place over clearly-defined finite time periods requiring a response to one perceptual dimension of a simple object or stimulus. The level of inquiry focussed on the single neuron (neurophysiology) and single brain area (functional MRI) (Krug, 2020; Parker & Newsome, 1998).
Building on my previous work, I have developed a new set of 3D-motion stimuli, that allows us to probe how neural signals contribute to perceptual decisions as the incoming stimulus is changing dynamically and unpredictably. In Project 1, we are using these stimuli to probe in real-time the interactions between multiple groups of neurons recorded simultaneously. This project uses high-dimensional recordings with linear electrode arrays as trained Rhesus macaques make perceptual decisions about them. To decode the current state of perceptual circuits from ongoing recorded neuronal activity (SUA, MUA, LFP), I have implemented, together with my postdoc Dr. Corentin Gaillard, modern machine-learning approaches for analysing perceptual decision signals for 3D-motion. We will also use the linear decoder to target causal interventions in ongoing decision-making in a state-dependent manner (Project 2).
The correlative study of real-time signals in Projects 1 informs Project 2. Across Projects 1 & 2, using our detailed knowledge of single neurons and the dynamics of local circuits in area V5/MT for decisions about 3D-motion stimuli (DeAngelis et al.,1998; Dodd et al. 2001 Krug et al., 2004; Krug et al. 2013; Wasmuht et al 2019; Krug 2020), we aim to achieve detailed knowledge of the relevant circuits in extrastriate area V5/MT across columns and their interactions with cortical areas directly connected (V4/V4t, MST, LIP). Project 3 addresses functional decision-making in primates across brain-wide circuits. This is the same overarching question as Projects 1 & 2, but from the starting point of combining high resolution MRI and causal stimulation methods to pinpoint the neuroanatomical localisation of decision-making circuits. One particular focus is here how changes in functional connectivity between key brain areas (V5/MT, LIP, FEF) affect local activation, perceptual state, and decisions. For this, I use focussed ultrasound stimulation (FUS) to manipulate functional connectivity, a new method I was involved in establishing (Verhagen et al. 2019). Ultimately, these changes in functional connectivity will be linked to the real-time neural activity changes we characterize in Projects 1 and 2.

Projektleitung: Prof. Dr. Kristine Krug
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

SFB 1436 - Project 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 multimodalen 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. Dr. Andrew Parker, Prof. Dr. Kristine Krug
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.10.2020 - 30.11.2022

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
Projektbearbeitung: Prof. Dr. Dr. Kentaroh Takagaki, Dr. Sameh Ben Hadj Hassen
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2019 - 31.01.2023

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

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

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

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

DFG Programme Heisenberg Professorship

My Heisenberg project addresses the questions of how neurons interact dynamically in space and time in order to shape visual perception and decision-making. I propose a new programme of research that combines (i) high dimensional neurophysiological recordings, (ii) causal interventions directly applied to the relevant neuronal circuits in a time or state-dependent manner and (iii) a detailed analysis of the underlying neuronal circuitry. The only available experimental model system to support this currently is the non-human primate, specifically the macaque monkey. These animals have a visual system closely similar to humans, so that we can experimentally adopt sophisticated behavioural paradigms. To investigate the underlying brain connectivity and translate results to the human brain, cutting-edge recording and imaging technologies for human and non-human primates will be essential for the future, as they are in my present research.
The long-term scientific aim of my research is to understand and control the neuronal signals that generate our rich visual experience. In recent years, the closest experimental links between brain signals and perception have been established in awake primates between the activity of single neurons and perceptual decisions. I have significant experience and contributions in this area and now wish to extend this powerful research platform to more naturalistic settings of perception and action. Specifically, the new work will focus on the continuity of perceptual activities. Rather than treating perception and behaviour as a sequence of discrete, finite episodes, each culminating in a decision, the new experimental paradigms will study of how the brain engages in active, continuous monitoring of the dynamically changing incoming flow of information.

Projektleitung: Prof. Dr. Wolfgang Marwan
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 06.07.2022 - 05.07.2025

Mechanismen der Differenzierungsentscheidung einer eukaryontischen Zelle

The development and fate of a eukaryotic cell is controlled by complex networks of interacting biomolecules. They regulate the differential expression of genes that drive the process of cell differentiation or that are required to execute this process. There is a tremendous body of information available on the regulatory mechanisms of gene expression in eukaryotic cells and on the cell type-specific expression of transcription factors and other regulators. However, the overall functional interplay of these molecules in determining the fate of a differentiating cell or the identity of a stem cell which is able to differentiate into various specialized cell types, is not really understood. Gene regulatory mechanisms in prokaryotes, the lambda switch that controls the entry of the phage into the lytic cycle for example, are well-established (Delbrück 1949; Kafri et al. 2013) and influence our thinking. The situation in eukaryotes however is more complex with combinatorial control of gene expression. In eukaryotes, many molecular factors can act together in binding to promoter regions, thereby controlling the expression of a certain gene, often in a context-dependent manner. This variety makes it very difficult to integrate the many pieces of knowledge on local molecular mechanisms into a coherent picture or even into a mechanistic model of regulatory control that would predict the differentiation behavior of the cell. Thus, while we can see expression changes on a global scale and deduce connections between genes, we are currently only at the beginning of discriminating and understanding cause and effect. This situation basically holds for all eukaryotic cells, from Dictyostelium to mammalian cells. In well-studied yeasts for example, interaction networks on gene expression and protein abundance levels were described (e.g. Moignard et al. 2015), but even those detailed analyses yielded just static pictures of potential hubs and interactions of components, while it is known that the dynamics of regulation essentially determines the final outcome (Endres 2012; Rowland et al. 2012; Varusai et al. 2015; Vilar et al. 2003).

Some regulatory networks are known to involve developmental switches that give rise to so called commitment points, at which the decision on the cell fate is irreversibly made. Commitment points in the cell cycle of yeasts are related, well-known paradigms for the control of cell proliferation (Zachariae and Tyson 2016). Here, essential molecular players and their fuctional interactions in generating irreversible switches are well understood. Co-regulated with the cell cycle, the protein abundance is adjusted by modulating gene expression (Eser et al. 2011). In contrast however, commitment points that decide on the differentiation destiny of a eukaryotic cell are currently not well understood.
There are two prevailing and in part contradicting views of how the differentiation of eukaryotic cells is controlled, both dating back to the year of 1969 (Britten and Davidson 1969; Kauffman 1969a; Kauffman 1969b) and both pursued and elaborated until today ((Thomas 1981; Abou-Jaoudé et al. 2016; Peter and Davidson 2011; Bornholdt and Kauffman 2019) and references therein). The model by Britten and Davidson (Britten and Davidson 1969) assumes a- 2 - hierarchical control based on uni-directional information flow (Peter and Davidson 2011) assuming complex connections but without variability, acting like the rigid steering mechanics of a technical device. The model by Kauffmann (Bornholdt and Kauffman 2019; Kauffman 1969a; Kauffman 1969b) on the other hand explains the global dynamics of gene regulation by a system of interconnected switches. While there are good arguments in favour for each of both competing views, direct experimental proof or disproof is pending and obviously difficult (Newman 2020).
Intrinsic transcriptional heterogeneity is widely observed in clonal populations of mammalian cells in culture, but also occurs in intact tissues under physiological conditions (Marco et al. 2014). Approaches to explain this heterogeneity while considering the global dynamics which is expected for a complex gene regulatory network (and which the Britten-Davidson model neglects), are based on the Kauffman model and have been metaphorically illustrated by Waddington's epigenetic landscape (Huang et al. 2009; Waddington 1957). Here, the global dynamics of the regulatory network is explained by a quasi-potential landscape, in the following simply called Waddington landscape, that represents possible states of the dynamic system while defining the probabilities for state transitions to occur ((Graf and Enver 2009; Huang 2011; Huang et al. 2009; Macarthur et al. 2009; Moris et al. 2016; Wu et al. 2017; Zhou and Huang 2011); Fig. 1A). Although there are theoretically sound formal frameworks that principally allow to compute the quasi-potential landscape from a set of differential equations, these approaches have currently still limited practical value simply because the molecular interactions within considered regulatory networks are not sufficiently known and hence, differential equations and their parameters are elusive. Experimental analysis, on the other hand, would require the measurement of true time-series in individual cells but such approaches are still in the fledgling stages, at least in mammalian cells.
The reconstruction of pseudo-time series from static snapshots taken of mammalian cell populations depends on certain assumptions and unequivocal conclusions are hardly possible for principle reasons (Weinreb et al. 2018). This limitation however, tends to be neglected or even ignored for the sake of simplicity. Until recently, the Waddington landscape, and the existence of attractors, accordingly remained a theoretical concept. It is supported by many experimental observatios, while basic features, including the functional role of stochasticity, are still a matter of pure speculation ((Moris et al. 2016) and references therein).
We have overcome this limitation by developing an experimental system that allows to take true time series, i.e. to test the same cell all over again. True time series for individual cells can be taken by repeated, non-destructive sampling retrieving just small parts of the stirred cytoplasmic volume of the giant amoeba Physarum polycephalum. In these multinucleate cells the cytoplasm is homogenous due to continuous mixing by the vigorous cytoplasmic streaming (Guttes and Guttes 1961, 1964; Rusch et al. 1966; Sachsenmaier et al. 1972; Starostzik and Marwan 1995a; Walter et al. 2013) (Pretschner et al. 2021). Based on our single cell data we have developed an appropriate computational approach to identify attractors, to reconstruct the Waddington landscape from gene expression time series, and to disentangle the complex response revealing the differential regulation of the individual genes (Rätzel et al. 2020; Werthmann and Marwan 2017; Pretschner et al. 2021). We have shown that cells, as predicted by the model of the Waddington landscape, take individually different gene expression routes (trajectories) to sporulation and that these routes converge to highly similar states of gene expression. These findings however are only valid for the small set of 35 genes analysed in the respective studies. Although our work resulted in a proof of principle, the molecular details of developmental switching and especially of the commitment point have, due to the limited size of the data set, not yet been identified. Neither in Physarum nor in mammalian cells it is clear

whether all cells of a population do cross the same commitment point or might use alternative commitment points with different molecular signatures and mechanisms, that all might lead to the same differentiated state. These fundamental questions are addressed in the proposed project and the generation of the necessary data sets simply depends on funding.

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

SFB 14 36: 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: Dr. Andreas Schulz, Prof. Dr. Frank Ohl
Projektbearbeitung: M.Sc. Vivekanandhan Viswanthan
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.10.2017 - 30.05.2022

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

Die hier beantragte ESF-geförderte internationale OVGU-Graduiertenschule (ESF-GS) *Analyse, Bildgebung und Modellierung neuronaler und entzündungsbedingter Prozesse* (ABINEP) soll die Ausbildung internationaler Promovierender in den besonders forschungsstarken Profillinien der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität (OVGU) unterstützen und ausbauen. Die durch diese ESF-GS geförderten OVGU-Profillinien sind die Zentren für Neurowissenschaften (CBBS) und für die Dynamischen Systeme (CDS, einschließlich Immunologie/Molekulare Medizin der Entzündung). Die ESF-GS umfasst 4 thematische Module mit insgesamt 21 Stipendiaten, die den o.g. Schwerpunkten z.T. parallel zugeordnet sind und die organisatorisch unter dem zentralen Dach der ABINEP ESF-GS zusammengefasst werden sollen. Jedes der 4 thematischen Module wird mit 5-6 Stipendiaten ausgestattet.

Projektleitung: Prof. Dr. Dagmar Wirth, Prof. Dr. Fred Schaper, Dr. Anna Dittrich, Dr. Mario Köster
Kooperationen: Prof. Dr. Dagmar Wirth, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2022 - 31.12.2024

Intravascular crosstalk of interleukin-6 and therapeutic glucocorticoids in SARS-CoV2 infection

SARS-CoV2 is highly infectious and causes the disease COVID-19. 10-20 % of patients infected with SARS-CoV2 develop severe symptoms. In these patients, SARS-CoV2 can trigger a cytokine storm that leads to the life-threatening Cytokine Release Syndrome (CRS). Among the cytokines released, Interleukin-6 (IL-6), a paradigm pro-inflammatory cytokine with deleterious functions, correlates strongly with and predicts the severity

of COVID-19. Noteworthy, systemic vascular complications in critically ill COVID-19 patients represent a main risk. The expression of SARS-CoV2 entry factors on vascular cells in virtually all organs suggests that vascular damage could be a consequence of lytic viral infection of vascular cells. However, it is also discussed that impaired vessel function is mediated by loss of function of non-infected vascular cells exposed to systemically elevated levels of IL-6. In addition, SARS-CoV2 may locally affect IL-6 signalling pathways by controlling the expression and release of IL-6 receptor subunits and IL-6 itself. The suspected role of IL-6 in the development of COVID-19 is the basis for several ongoing clinical trials with approved drugs that either inhibit IL-6 function extracellularly or intervene in intracellular IL-6 signal processing. However, the molecular mechanisms and pathophysiological consequences of IL-6 and the causes of vascular damage in COVID-19 are still unknown.
Preliminary results from clinics show that immunosuppressive glucocorticoids (GC) reduce deaths in certain patient groups by for so far unknown reasons. Remarkedly, both extracellular and intracellular IL-6 signalling is influenced by GC and *vice versa* IL-6 influences GC signalling. To address the increasing concerns about the efficacy of GC treatment for COVID-19 and possible (adverse) effects of GCs on the vascular system, the molecular mechanisms of GC action in SARS-CoV2-infected cells and the crosstalk of GC and IL-6 must be elucidated.
The aim of this project is to gain profound translational knowledge about molecular mechanisms and pathophysiological consequences of IL-6 and GC action in SARS-CoV2-infected cells and non-infected vascular cells. For this purpose, we will use highly defined *2D and 3D in vitro* vascular models and single cell techniques to define the consequences of SARS-CoV2 infection in the two integral vessel cell types, endothelial cells and smooth muscle cells. The results obtained will be a prerequisite for understanding SARS-CoV2 infection and targeted development of treatments to cope with COVID-19.

Projektleitung: Prof. Dr. Fred Schaper
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) // Land Sachsen-Anhalt - 16.07.2020 - 15.07.2030

Programm Forschungsgroßgeräte - 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 ermöglich 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. Stefan Remy, Prof. Dr. Oliver Stork, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich, Prof. Dr. Magdalena Sauvage, Dr. Michael Kreutz
Projektbearbeitung: Prof. Dr. Dr. Anne Albrecht
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.12.2022 - 31.12.2023

DZP-CIRC: Schaltkreise der (Fehl-)Anpassung des Verhaltens: Mikro- und Mesoschaltungsplastizität in frühen Widrigkeiten und Traumata

Dieses Projekt zielt darauf ab ein Verständnis der neuronalen Schaltkreisfunktionen zu erlangen, die der Auswirkung von frühkindlichen Erfahrungen, Stress und Traumata auf die Entstehung posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) zugrunde liegen. So werden in einem präklinischen Forschungsansatz neuronale Netzwerke und Mechanismen identifiziert, die eine erhöhte Vulnerabilität für diese Erkrankung bergen und damit ein Risiko für die Erhaltung der psychischen Gesundheit darstellen. Mit Verhaltensmodellierung, bildgebender Analyse funktioneller Schaltkreise und Optogenetik bilden wir diese nicht nur umfassend ab, sondern überprüfen darüber hinaus beteiligte molekulare und zelluläre Faktoren auch auf ihre Eignung als potenzielle neue Biomarker für psychische Störungen. Die umfassende Charakterisierung in diesem System wird es uns ermöglichen unsere Erkenntnisse direkt in die Untersuchung von Schaltkreisfunktionen am Menschen innerhalb des Zentrums für Geistige Gesundheit einfließen zu lassen

---

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Projektbearbeitung: Dr. Yunus Emre Demiray
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.06.2022 - 31.05.2025

DFG 488/8-1 - Zur Rolle von Filamin A bei integrinabhängigem Dendritenwachstum und hippokampalen Funktionen

Filamin A (FlnA) ist ein großes dimeres Protein, das Aktinfasern vernetzen kann und als Brücke zwischen dem Zytoskelett und Integrinen der Zellmembran dient. Mutationen im FlnA-Gen beim Menschen führen zu periventrikulärer Heterotopie, bei der Neuronen sich aufgrund einer gestörten Migration entlang der lateralen Ventrikel ansammeln. Daher lag der Schwerpunkt bisheriger Forschung auf der Bedeutung von FlnA für die neuronale Migration und sein Beitrag zur Reifung von Neuronen ist nicht hinreichend bekannt. Wir und andere Gruppen haben jedoch gezeigt, dass das Aktin-Zytoskelett und Integrine eine wichtige Rolle für die Entwicklung und Plastizität von Dendriten spielen. In konkreten Vorabeiten für dieses Projekt haben wir zudem Beweise dafür gesammelt, daß FlnA maßgeblich an der Bildung dendritischer Verzweigungen in hippokampalen Neuronen beteiligt ist. Wir untersuchen nun mit molekularbiologischen, anatomischen, elektro-und verhaltensphysiologischen Methoden die zellulären Mechanismen, die der Beteiligung von FlnA am dendritischen Wachstum zugrunde liegen und die Rolle dieser Prozesse bei der hippokampusabhängigen Informationsverarbeitung und Gedächtnisbildung bestimmen.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg; DZNE (Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen)
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

SFB 1436/1 - TP MGK / IRTG

Bearbeiten Sie hier die Projektbeschreibung und optionale englische Angaben für Ihr Projekt. Mit dem Button SPEICHERN UND WEITER oder dem Wechseln der Steps werden die Änderungen gespeichert. Sie könn.Bearbeiten Sie hier die Projektbeschreibung und optionale englische Angaben für Ihr Projekt. Mit dem Button SPEICHERN UND WEITER oder dem Wechseln der Steps werden die Änderungen gespeichert. Sie könn

Integrated Research Training Group
With the planned IRTG, we aim to provide a platform for the structured interdisciplinary scientific training of our doctoral as well as postdoctoral researchers within the proposed CRC to meet both individual career needs but

also the transfer of knowledge form basic science into application, and the involvement of the public in research questions.

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. Dr. Anne Albrecht, Prof. Dr. Oliver Stork
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 15.11.2021 - 14.11.2024

DFG 488/9-1 - NPY-vermittelte Autophagie und die Stressadaptation hippokampaler Schaltkreise - TP RP9

Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Neuropeptid Y (NPY) in der Lage ist, die neuronale Autophagie sowohl bei Wirbeltieren als auch bei Wirbellosen zu regulieren, und dass dies seine Fähigkeit erklären könnte, langfristige zelluläre Veränderungen in neuralen Schaltkreisen zu modulieren. Ergänzend zu einem Teilprojekt von Syntophagy, das nicht-zellautonome metaplastische Effekte von NPY untersucht, konzentrieren wir uns hier auf die Rolle von NPY-induzierter Autophagie in einem lokalen Schaltkreis, der für Stressanpassung und emotionale und kognitive Informationsverarbeitung relevant ist. Daher werden wir uns im Gyrus dentatus (DG)-zu-Cornu Ammonis (CA)3-System mit Mechanismen der verhaltensinduzierten Autophagie in DG-Moosfasern (MF) und den damit verbundenen lokalen NPY-sekretierenden Interneuronen befassen. Darüber hinaus werden wir die Verhaltenskonsequenzen einer gestörten NPY-induzierten Autophagie in diesen Zellen untersuchen und letztendlich darauf abzielen, molekulare und zelluläre Prozesse zu identifizieren, die NPY-induzierte adaptive Veränderungen und Stressresilienz vermitteln. Unser Projekt beabsichtigt, eine Brücke zwischen einer zellulären und molekularen Analyse der Autophagie und ihrer Beteiligung an adaptiven kognitiven und emotionalen Gehirnfunktionen zu schlagen und ist dabei mit verschiedenen anderen Forschungsprojekten der Syntophagie verwoben.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 31.01.2021 - 31.12.2024

SBF 1436/1 - 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 neuronale 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 viralen 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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

SFB 1436/1 - 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
Projektbearbeitung: Ph. D. Gürsel Caliskan, MSc. Sarah Enrile
Kooperationen: Prof. Dr. Herbert Schwegler, Uni Magdeburg
Förderer: Haushalt - 01.01.2020 - 30.06.2023

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 μM) die Amygdala-Erregbarkeit bei Vorliegen einer Hemmung im Gegensatz zu früheren Studien nicht signifikant steigern kann. Darüber hinaus weise 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. Anna Fejtova, Universität Erlangen-Nürnberg; Prof. Dr. Martin Zenker, OVGU Magdeburg
Förderer: Bund - 01.07.2019 - 30.06.2023

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 Lentigines, 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 intrazellulären 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
Kooperationen: Prof. Dr. Daniela Dieterich, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

GRK 2413/1 - SynAge TP02 - "Autophagy mechanisms in the aging hippocampus" (1. Förderperiode)

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 autophagischenAktivität 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
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

GRK 2413/1 - SynAge TP10 - "Hippocampal interneuron circuits during cognitive decline" (1. Förderperiode)

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 hippokampalen Netzwerkfunktion kontrollieren, mit dem Ziel dem Verlust kognitiver Leistungen im Alter entgegenzuwirken.

Projektleitung: Dr. Thomas Munsch, Prof. Dr. Oliver Stork, Prof. Dr. Volkmar Leßmann
Projektbearbeitung: Evangelia Pollali
Kooperationen: Dr. Stefanie Kliche, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, OVGU; Prof. Dr. Christian Freund, FU Berlin
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) // Land Sachsen-Anhalt - 01.01.2018 - 30.06.2022

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: Ph. D. Gürsel Caliskan, Prof. Dr. Oliver Stork, Dr. rer. nat. Thomas Munsch
Projektbearbeitung: M.Sc. Evangelia Pollali
Kooperationen: Dr. Thomas Munsch, Institut für Physiologie, OVGU Magdeburg
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.02.2017 - 30.05.2022

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: apl. Prof. Dr. habil. Jörg Bock
Projektbearbeitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun, Dr. Derya Kocamaz
Förderer: Haushalt - 01.01.2021 - 31.12.2022

Epigenetische Programmierung von frühkindlichem Stress auf die Stressreaktion im Erwachsenenalter: die Rolle von NPY-Rezeptoren als Mediator von psychischer Gesundheit und Krankheit

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. Using an animal model of consecutive stress exposure (neonatal, periadolescent, adult) in mice we address the following questions: Do consecutive stressors during critical developmental phases accumulate and potentiate their effects and thereby increase the risk for the development of mental disorders? Or can consecutive ELS episodes induce adaptive neuronal and behavioral changes making an individual resilient towards an adverse environment later in life? We hypothesize that ELS can programm the expression of NPY-receptors in limbic and prefrontal brain areas via epigenetic mechanisms and thereby influencing stress response at later life periods. Thus, we will assess epigenetic changes (DNA-methylation, histone-modifications) at the promoter regions of NPY-receptors that may influence gene expression changes in response to single or consecutive stress exposure. Another focus of this project will be on potential sex-specific differences in susceptibility and resilience.

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-Rezeptorgens

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 beeeinflussen. 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 Schaltkreisen 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

Adpative strukturelle und funktionelle Gehirnplastizität nach konsekutiver Stresserfahrung: Analysen zur Rolle von Cannabinoid-Rezeptoren als Vermitller 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 unteruschen 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, dassRatten, 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 Normalierung patholigischer 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 Stressefahrungen besser zu verstehen

---

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Eike Budinger
Kooperationen: Leibniz Institut für Resilienzforschung Mainz; Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg
Förderer: Sonstige - 01.01.2022 - 31.12.2024

Leibniz Kollaborative Excellence "Learning Resilience"

Resilienz meint die Fähigkeit von Lebewesen, unter Belastungen flexibel zu reagieren und diese zu bewältigen. Die Ausgangsvermutung des Projekts ist, dass Resilienz nicht ein Merkmal von bestimmten Individuen ist, sondern eine allgemeine Fähigkeit von Gehirnen, aus einem unausgeglichenen Zustand in einen ausgeglichenen Zustand zurückzufinden. Hierzu ist die Lernfähigkeit des Gehirns ausschlaggebend. Im Rahmen der Kooperation soll der Einfluss des Lernens auf resilientes Verhalten bestimmt werden, dazu werden molekulare, neurophysiologische und verhaltensbiologische Daten unter Verwendung funktioneller Bildgebung des Gehirns bei Mäusen generiert. Diese hoch komplexen Datensätze werden durch Analysemethoden der künstlichen Intelligenz fruchtbar gemacht und sollen die Basis bilden für spätere pharmakologische Interventionen.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Tömme Noesselt, apl. Prof. Dr. habil. Eike Budinger, Dr. Janelle Pakan
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

SFB 1436 "Neuronal Resources of Cognition"; Project B6 "Mobilisation of neural resources for temporal attention"

The external environment is rich with multiple sources of sensory stimulation, and our ability to adapt to our surroundings requires the efficient use of neural resources to process this dynamic input. Attendingto particular moments in time is a key cognitive capacity instrumental in all animals' survival.
This requires associations between sensory systems and top-down executive control. How our senses give us information about the environment changes as we age, often becoming compromised, and resulting in drastic lifestyle changes, including problems with communicating and learning; ultimately leading to isolation and further cognitive decline. While previous designs to prolong cognitive functioningacross the lifespan often rely on unisensory training programs, in the 'real' world, events often stimulate more than one sensory modality simultaneously and, therefore, may enhance the efficacy ofresource utilisation. The hidden potential underlying multisensory information processing within theseneurocognitive circuits during temporal attention, as well as the changes in these capacities acrossageing, remain unclear. Our project focuses on a key component that is instrumental in cognitive performanceand memory formation, the utilisation of temporal information in multisensory contexts; further, we will determine the potential to enhance these cognitive processes through interventionssuch as external feedback and multisensory training. We evaluate the potential for elevating cognitiveefficiency by manipulating expectations about the timing of sensorially cued events (WP1), testing thetransfer of information across modalities (WP2), and combining sensory categories (WP3) to ultimatelystabilise memory engrams. Across all three aims, we will relate behavioural readouts directly with neuronalactivity on the meso-scale and macro-scale level using functional magnetic resonance imaging(fMRI) in both humans and mice as well as micro-scale single-cell resolution two-photon (2P) Ca2+imaging and immediate early gene (IEG) expression in mice.

Projektleitung: Dr. rer. nat. Philipp [117240]Ruhnau, apl. Prof. Dr. habil. Eike Budinger, Dr.-Ing. Lisa Carius
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.01.2020 - 31.12.2022

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

Die derzeitig 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 Oberflächenelektroden 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 Nagetiermodel, 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
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) abruft.
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.

7. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Abellán-Álvaro, María; Stork, Oliver; Agustín-Pavón, Carmen; Santos, Mónica
MeCP2 haplodeficiency and early-life stress interaction on anxiety-like behavior in adolescent female mice
Journal of neurodevelopmental disorders - New York, NY: Springer, Bd. 13 (2022), 1, insges. 12 S.;
[Imp.fact.: 4.95]

Albrecht, Anne; Müller, Iris; Weiglein, Alićе; Pollali, Evangelia; Çalişkan, Gürsel; Stork, Oliver
Choosing memory retrieval strategies - a critical role for inhibition in the dentate gyrus
Neurobiology of Stress - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 2015, Bd. 20 (2022), insges. 11 S.;
[Imp.fact.: 7.142]

Albrecht, Anne; Segal, Menahem; Stork, Oliver
Allostatic gene regulation of inhibitory synaptic factors in the rat ventral hippocampus in a juvenile/adult stress model of psychopathology
European journal of neuroscience - Oxford [u.a.]: Wiley, 1989, Bd. 55 (2022), 9/10, S. 2142-2153; http://dx.doi.org/10.1111/ejn.15091 10.25673/85178
[Imp.fact.: 3.386]

Amengual, J. L.; Di Bello, F.; Ben Hadj Hassen, Sameh; Ben Hamed, Suliann
Distractibility and impulsivity neural states are distinct from selective attention and modulate the implementation of spatial attention
Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 13 (2022), 1, insges. 16 S.;

Baral, Shristi; Hosseini, Hassan; More, Kaushik; Fabrin, Thomaz M. C.; Braun, Jochen; Prigge, Matthias
Spike-dependent dynamic partitioning of the locus coeruleus network through noradrenergic volume release in a simulation of the nucleus core
Brain Sciences - Basel: MDPI AG, Bd. 12 (2022), 6, insges. 17 S.;
[Imp.fact.: 3.333]

Betina Ip, I.; Alvarez, Ivan; Tacon, Mike; Parker, Andrew J.; Bridge, Holly
MRI stereoscope - a miniature stereoscope for human neuroimaging
eNeuro - Washington, DC: Soc., Bd. 9 (2022), 1, insges. 11 S.;
[Imp.fact.: 4.081]

Bicakci, Ahmet Oguzhan; Sarkar, Mousumi; Chang, Yu-Hsin; Kahl, Evelyn; Ragazzi, Lorenzo; Moldes-Anaya, Angel; Fendt, Markus
Anxiolytic-like effects of the positive GABAB receptor modulator GS39783 correlate with mices individual basal anxiety and stress reactivity
Pharmaceuticals - Basel: MDPI, 2004, Bd. 15 (2022), 2, insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 5.863]

Kocamaz, Derya; Franzke, Caroline; Gröger, Nicole; Braun, Anna Katharina; Bock, Jörg
Early life stress-induced epigenetic programming of hippocampal NPY-Y2 receptor gene expression changes in response to adult stress
Frontiers in cellular neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2007, Bd. 16 (2022), insges. 12 S.;

Köhler, Nadine; Wundrack, Nicole; Schulz, Svenja; Bartonitz, Florian; Schaper, Fred; Dittrich, Anna
Non-canonical STAT3 function reduces REDD1 transcription
The FEBS journal/ Vereinigung der Europäischen Biochemischen Gesellschaften - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell . - 2022, insges. 34 S.;
[Imp.fact.: 5.622]

König, Christian; Gerber, Bertram
Age-related decrease in appetitive associative memory in fruit flies
The journal of experimental biology - Cambridge: Company of Biologists, Bd. 225 (2022), 21;

Maurer, Viktor; Zarinwall, Ajmal; Wang, Zunhao; Wundrack, Stefan; Wundrack, Nicole; Ag Seleci, Didem; Helm, Vivien; Otenko, Daniil; Frank, Claudia; Schaper, Fred; Stosch, Rainer; Garnweitner, Georg
All-in-one superparamagnetic and SERS-active niosomes for dual-targeted in vitro detection of breast cancer cells
Sensors & Diagnostics/ Royal Society of Chemistry - London: RSC Publishing . - 2022, insges. 16 S.;

Saldeitis, Katja; Jeschke, Marcus; Michalek, Annika; Henschke, Julia; Wetzel, Wolfram; Ohl, Frank W.; Budinger, Eike
Selective interruption of auditory interhemispheric cross talk impairs discrimination learning of frequency-modulated tone direction but not gap detection and discrimination
The journal of neuroscience - Washington, DC: Soc., Bd. 42 (2022), 10, S. 2025-2038;
[Imp.fact.: 6.709]

Schaper, Fred; Jetka, Tomasz; Dittrich, Anna
Decoding cellular communication - an information theoretic perspective on cytokine and endocrine signaling
Current opinion in endocrine and metabolic research - Amsterdam: Elsevier . - 2022;

Thoener, Juliane; Weiglein, Aliće; Gerber, Bertram; Schleyer, Michael
Optogenetically induced reward and frustration memory in larval Drosophila melanogaster
The journal of experimental biology - Cambridge: Company of Biologists, Bd. 225 (2022), 16;

Torres-Pérez, Jose Vicente; Martínez-Rodríguez, Elena; Forte, Anabel; Blanco-Gómez, Carlos; Stork, Oliver; Lanuza, Enrique; Santos, Mónica; Agustín-Pavón, Carmen
Early life stress exacerbates behavioural and neuronal alterations in adolescent male mice lacking methyl-CpG binding protein 2 (Mecp2)
Frontiers in behavioral neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 16 (2022), insges. 16 S.;
[Imp.fact.: 3.617]

Ziman, Gergó; Aleshin, Stepan; Unoka, Zsolt; Braun, Jochen; Kovács, Ilona
Alternative female and male developmental trajectories in the dynamic balance of human visual perception
Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 12 (2022), insges. 17 S.;
[Imp.fact.: 4.38]

Çalişkan, Gürsel; French, Timothy; Lacalle, Sara Enrile; Angel, Miguel; Steffen, Johannes; Heimesaat, Markus M.; Dunay, Ildikò Rita; Stork, Oliver
Antibiotic-induced gut dysbiosis leads to activation of microglia and impairment of cholinergic gamma oscillations in the hippocampus
Brain, behavior and immunity - Orlando, Fla. [u.a.]: Elsevier, Bd. 99 (2022), S. 203-217;
[Imp.fact.: 19.227]

BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

Bock, Jörg
Neuronale Plastizität
Selbstmanagement ressourcenorientiert/ Storch - Bern: Hogrefe; Storch, Maja *1958-* . - 2022, S. 67-86

Heinrich, Peter C.; Haan, Serge; Hermanns, Heike M.; Müller-Newen, Gerhard; Schaper, Fred
Mediatoren
Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie - Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Heinrich, Peter C. . - 2022, S. 527-532;

Heinrich, Peter C.; Haan, Serge; Hermanns, Heike M.; Müller-Newen, Gerhard; Schaper, Fred
Rezeptoren und ihre Signaltransduktion
Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie - Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Heinrich, Peter C. . - 2022, S. 533-571;

Müller-Newen, Gerhard; Heinrich, Peter C.; Hermanns, Heike M.; Schaper, Fred
Prinzipien zellulärer Kommunikation
Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie - Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Heinrich, Peter C. . - 2022, S. 513-526;

ABSTRACTS

Ben Hadj Hassan, Sameh; Gaillard, Corentin; Parker, Andrew; Krug, Kristine
Linear decoding applied to V5/MT neuronal activity on past trials predicts current sensory choices
FENS Forum - FENS, 2022 . - 2022;

Braun, Jochen; Levina, Anna; Giugliano, Michele
Robust decision-making - non-linear responsiveness can enhance stimulus information
FENS Forum 2022 - KENES Group, 2022 . - 2022;

Gaillard, Corentin; Ben Hadj Hassen, Sameh; Parker, Andrew; Krug, Kristine
Neuronal population activity in macaque V5/MT reflects and predicts visual perceptual strategy
Neuroscience 2022 - Society for Neuroscience, 2022 . - 2022;

Kakaei, Ehsan; Braun, Jochen
Direct linear discriminant analysis reveals representational changes of object identity, novelty and temporal community structure during a recognition learning task
Bernstein Conference 2022/ Bernstein Conference - [Freiburg], 2022 . - 2022;

Mutlu, Murat Can; Kakaei, Ehsan; Braun, Jochen
Candidate areas for initiating spontaneous reversals of kinetic depth - inferior frontal cortex and insula
ResearchGATE - Cambridge, Mass.: ResearchGATE Corp., 2010 . - 2022;

Sams, Danielle; Smith, Jackson; Gaillard, Corentin; Ahmed, Bashir; Krug, Kristine
Histological validation of the accuracy of diffusion tensor imaging for traching fibre tracts in macaque extrastriate visual cortex
FENS Forum - FENS, 2022 . - 2022;

DISSERTATIONEN

Brosch, Marcel; Ohl, Frank [AkademischeR BetreuerIn]
Development and application of a transparent ECoG array and optrode microdrive for combined electrophysiology and optophysiology
Magdeburg: Universitätsbibliothek, 2022, 1 Online-Ressource (X, 137, i Seiten), Illustrationen;

Mancini, Nino; Gerber, Bertram [AkademischeR BetreuerIn]
Changing expectations - cognitive flexibility and reward processing in larval Drosophila
Magdeburg: Universitätsbibliothek Magdeburg, 2022, 1 Online-Ressource (125 Seiten, 5,25 MB), Illustrationen;