Neuronale Schaltkreise von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion

Carsten T. Wotjak und Hans-Christian Pape

Zusammenfassung

Das Prinzip „Fressen und Gefressenwerden“ erwies sich als eine entscheidende Triebfeder der Evolution von Tier und Mensch. Dies mag erklären, weshalb es sich bei der Fähigkeit, Gefahren rechtzeitig zu erkennen und adäquat darauf zu reagieren, um stammesgeschichtlich konservierte Errungenschaften handelt, die bei Säugetieren einen hohen Grad an Homologien aufweisen. Tierexperimentelle Untersuchungen gestatten es deshalb nicht nur, neurochemische, zelluläre und molekulare Grundlagen von Schutzmechanismen wie Furcht und Angst zu entschlüsseln, sondern auch Rückschlüsse auf die Situation beim Menschen zu ziehen. Dies könnte zur Verbesserung der Prognose, Diagnose, Prävention und Therapie von Angststörungen beitragen. Unser Artikel greift mit den neuronalen Grundlagen von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion einen zentralen Aspekt der translationalen Angstforschung heraus. Nach einer kurzen Einführung in Prinzipien der Furchtkonditionierung und Furchtextinktion werden neuronale Schaltkreise vorgestellt, die in die Entstehung und Überwindung von Furchtgedächtnis einbezogen sind. Dabei werden historisch-etablierte Prinzipien den neueren Erkenntnissen zur Organisation der synaptischen Schaltkreise gegenübergestellt. Die detaillierte Kenntnis dieser Verschaltungsmuster trägt zu unserem Grundverständnis pathologischer Formen von Furcht und Ängstlichkeit bei. Gleichzeitig lassen sich aus ihnen neue Interventionsmöglichkeiten für die Therapie von Angststörungen ableiten.

Abstract

Neuronal circuits of fear memory and fear extinction.

The principle of „Eat or Be Eaten“ has proven a critically guiding element during evolution of both humans and animals. This may help to explain that the ability of detecting a danger or threat has been highly conserved throughout evolution, and, thus involves a high degree of homologies across species. Studies in laboratory animals thereby enable to identify key neurochemical, cellular and molecular mechanisms underlying fear and anxiety, and importantly, to also draw conclusions on the mechanistics in human beings. This, in turn, provides a most valuable basis of fostering improvements in prognosis, diagnosis, prevention and therapies of anxiety disorders. The present article focuses on one aspect that is central to translational anxiety research, namely the neuronal substrates and circuits of fear memory and fear extinction. Following a brief introduction to the principles of fear conditioning, synaptic circuits will be described underlying the acquisition and extinction of fear memory in the mammalian brain. Historically established principles will be systematically compared with novel findings on the detailed synaptic circuit organization of the fear matrix. The knowledge of the neuronal substrates and connectivities will significantly improve our understanding of pathologically transformed states of fear and anxiety, and thereby help to derive novel intervention strategies for the treatment of anxiety disorders.

Keywords: fear conditioning; amygdala; prefrontal cortex; anxiety disorder

Einführung

In unserem täglichen Sprachgebrauch wird häufig nicht zwischen Angst und Furcht unterschieden. Daher möchten wir unseren Ausführungen eine Definition der entsprechenden Begrifflichkeiten voranstellen: Wir verstehen unter Angst ein

unbestimmtes Gefühl der Beklemmung und des Bedrohtseins. Furcht hingegen ist objekt- oder situationsbezogen. Im wissenschaftlichen Ansatz ist zur Erfassung dieses Verhaltens neben Äußerungen über den (subjektiv empfundenen) Gemütszustand die Messung quantifizierbarer Größen erforderlich. Hierbei ist von Vorteil, dass

die Konfrontation mit tatsächlichen oder potenziellen Bedrohungen verschiedene *Furcht- oder Alarmreaktionen* auslöst, bei denen *vegetative Reaktionen* (z.B. Anstieg des Blutdrucks, des Herzschlags und der Atemfrequenz), *Verhaltensreaktionen* (z.B. Bewegungsstarre, Zusammenzucken und Augenschlussreflex als ungerichtete bzw. Kampf, Flucht oder Vermeidung als gerichtete Reaktionen) und *hormonelle Reaktionen* (z.B. Freisetzung der Stresshormone Adrenalin und Cortisol bzw. Corticosteron) unterschieden werden. Stammesgeschichtlich betrachtet, sind solche Alarmreaktionen bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, weitgehend konserviert. Der Linguist Mario Wandruszka (1981) verdeutlicht dies am Beispiel unserer Alltagssprache, die von *schreckhaft aufgerissenen oder zusammengepressten Augen, einem wild schlagenden, sich zusammenkrampfenden Herz, dem stockenden Atem, dem erstarrenden Blut, Leichenblässe, Angstschweiß und Zähneklappern, der ausgetrockneten, zusammengeschnürten Kehle, dem sich sträubenden Haar, dem heiseren Schrei des Entsetzens und der zitternden Lähmung des ganzen Körpers* kündigt. Und weiter spricht man von der *instinktiven Reaktion des Herumrennens, dem fieberhaften Bewegungsturm, von Kopfflosigkeit und Nervenverlieren sowie von einer tödlichen Schreckenlähmung, die Lots Weib zur Salzsäule, die Edomiter, Moabiter und Kanaaniter zu Stein erstarren lässt und die durch das schlangenstarrende Gorgonenhaupt oder den Todesblick des Basilisken bewirkt wird*. Besinnt man sich dann noch auf *Lampenfieber, das Heiß-und-kalt-Werden, die Gänsehaut und das Heulen und Zähneklappern*, so rundet sich die Palette der Furchtantworten weitgehend ab.

Auch wenn Furchtreaktionen per se reflexiv sind, d.h. durch phylogenetisch und ontogenetisch festgelegte Reaktionsbahnen vermittelt werden, sind wir dennoch keine Marionetten, die sich automatisch von den Fäden, die wir Emotionen nennen, führen lassen. Synaptische Plastizität und die Existenz neuronaler Netzwerke aus exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen gewährleisten, dass die Furchtantwort der jeweiligen Situation angemessen abläuft. Dies beinhaltet die Fähigkeit, bedrohliche Situationen künftig zu vermeiden, indem auf entsprechende Schlüsselreize antizipatorisch reagiert wird. Alternativ können Furchtreaktionen auch unterdrückt werden, sollte sich die Bedrohung als unerheblich erweisen. Individuelle Unterschiede in Angst und Furcht resultieren aus dem komplexen Wechselspiel zwischen genetischer Veranlagung und autobiografischen Spezifika (z.B.

frühkindliches Trauma). Tierexperimentelle Modelle leisten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der physiologischen und genetischen Grundlagen von Furcht und Angst. Diese Modelle ermöglichen es uns, die Rolle einzelner Gene unter kontrollierten Umgebungsbedingungen, den Einfluss von Umweltfaktoren bei definiertem genetischen Hintergrund bzw. die Interaktion dieser beiden Einflussgrößen zu untersuchen.

Das am besten untersuchte Modellsystem ist die *Furchtkonditionierung* (LeDoux 2000). Im weiteren Verlauf dieses Artikels wollen wir deshalb die neurobiologischen Prinzipien beschreiben, die der Entstehung, Ausprägung, Modulation und Extinktion von Furchtgedächtnis zugrunde liegen. Hierbei werden wir uns auf die wesentlichen Aspekte beschränken. Wer sich tiefer mit der Materie vertraut machen möchte, den verweisen wir auf eine Reihe aufschlussreicher Übersichtsartikel, die sich detailliert mit den beteiligten molekularen und synaptischen Mechanismen (Myers und Davis 2007; Ehrlich et al. 2009; Milad und Quirk 2012; Pape und Paré 2010; Johansen et al. 2011), dem Zusammenspiel

von Genotyp und Umwelt (Sachser und Lesch, in dieser Ausgabe), neuropsychologischen Aspekten (Glotzbach-Schoon et al., in dieser Ausgabe) sowie pathologischen und genetischen Konstituenten bei Angsterkrankungen (Domschke; in dieser Ausgabe) befassen.

Furchtkonditionierung und Furchtextinktion

Bei der *Furchtkonditionierung* handelt sich um einen Lern- und Gedächtnisprozess, der auf der klassischen (oder Pawlow'schen) Konditionierung beruht, d.h. einer Stimulus-Stimulus (Reiz-Reiz)-Assoziation. In einem typischen Verhaltensansatz lernt das Versuchstier (und auch der Mensch), ein Tonsignal bzw. die Lernumgebung (Kontext) mit einem aversiven Reiz (z.B. einem schwachen elektrischen Reiz an Fuß oder Hand) zu verknüpfen (Exkurs 1A). Dieser kontrolliert-reduktionistische Ansatz bietet eine Reihe von Vorteilen für die systematische Analyse neuronaler und molekularer Mechanismen: Zum einen können Phasen

der Entstehung (*Acquisition*), der Langzeitbildung (*Consolidation*) und des Abrufs (*Retrieval*, *Recall*) der Gedächtnisinhalte unterschieden und experimentell erfasst werden (Exkurs 1B); zum anderen ist die Verhaltensexpression der Furcht gut erkennbar und recht einfach quantifizierbar. Werden die Tiere beispielsweise zu einem späteren Zeitpunkt erneut dem Tonsignal bzw. der Lernumgebung (dem konditionierten Reiz, CS+) ausgesetzt, dann zeigen sie eine Reihe typischer Furchtreaktionen, wobei z. B. die Bewegungsstarre (*Freezing*) als ein Maß für das Furchtgedächtnis verwendet wird (Exkurs 1). Beim Ausbleiben des antizipierten aversiven Reizes kann es zu einer Abnahme der Furchtreaktion kommen. Dieser Vorgang wird als *Furchtextinktion* bezeichnet. Er lässt sich experimentell durch die wiederholte bzw. lang anhaltende Exposition gegenüber dem Tonsignal bzw. der Lernumgebung hervorrufen, ein Prozess, den man als *Extinctionstraining* bezeichnet (Exkurs 1A). Die Wahl des hierfür eingebürgerten Begriffes „Extinktion“ erweist sich insofern als unglücklich, als das Furchtgedächtnis nur in

Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes

Tetrodes

Heptodes

100µm

Microdrive Systems

Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

Power Supplies

Computer Control

Complete Solutions!

200µm

Motorized Electrode-Manipulator

NEW!

also for custom-made electrodes

bcol
memory network

For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com

bfnt
germany

Exkurs 1

Experimentelle Untersuchung zur Furchtkonditionierung und Furchtextinktion

(A) Während der Furchtkonditionierung wird in einer bestimmten Umgebung (Kontext A = konfigureller konditionierter Stimulus, cCS) ein Tonsignal (elementarer konditionierter Stimulus; eCS) präsentiert, das gemeinsam mit einem kurzen elektrischen Fußreiz (unkonditionierter Stimulus, US) endet. Die nachfolgende Präsentation des Konditionierungskontextes oder des konditionierten Tons löst eine typische Furchtreaktion aus (z.B. *Freezing/Bewegungsstarre*). Während des Extinktionstrainings wird der Ton wiederholt präsentiert, ohne dass ihm ein aversiver Stimulus folgt, sodass es zu einem Um-

lernen kommt. In diesem Umlernprozess wird eine neue Gedächtnisspur gebildet, die den Abruf des Furchtgedächtnisses unterdrückt. Der Nachweis, dass es sich hierbei um kein „Auslöschen“ des Furchtgedächtnisses im engeren Sinne handelt, wird durch das mögliche erneute Auftreten der Furchtreaktion auf das Tonsignal geführt. Dieser „Rückfall“ erfolgt entweder spontan (*Spontaneous Recovery*), oder wird durch die erneute Präsentation eines unkonditionierten Reizes (*Reinstatement*) bzw. die Testung in einer neuen Umgebung (Kontext C) (*Renewal*) bewirkt. (B) Die Lernkurve verdeutlicht anhand der Erfassung der Furchtreaktion (*Freezing*) die einzelnen Phasen der Gedächtnisbildung (*Acquisition, Consolidation, Retrieval*), die sowohl bei der Furchtkonditionierung als auch bei der Furchtextinktion unterschieden werden.

Ausnahmefällen tatsächlich „ausgelöscht“ wird. Beim Extinktionstraining kommt es vielmehr zur Bildung einer neuen Gedächtnisspur („der Ton signalisiert keine Gefahr mehr“), die die Ausprägung des ursprünglichen Furchtgedächtnisses („der Ton signalisiert Gefahr“) unterdrückt. Wir schließen auf einen solchen Vorgang, da

die Furchtreaktionen auf das Tonsignal nach erfolgreicher Extinktion rückfallartig wieder auftreten können. Dies geschieht entweder spontan durch das Verstreichen von Zeit (*Spontaneous Recovery*), oder aber bei erneuter Gabe des Bestrafungsreizes ohne erneute Assoziation mit dem Tonsignal (*Reinstatement*) bzw. durch

die Präsentation des Tonsignals in einer neuen Umgebung (*Renewal*) (Exkurs 1B). Neben der Extinktion gibt es eine Reihe von anderen Vorgängen, die zu einer Abnahme der Furchtreaktion führen können. Zu diesen zählt das „Vergessen“ (d.h. das Abschwächen der Gedächtnisspuren, die dem Furchtgedächtnis zugrunde liegen, mit zunehmendem zeitlichem Abstand zwischen Lernereignis und Gedächtnisabruf). Die Evolution hat jedoch dafür gesorgt, dass wir bedrohliche Erlebnisse lange im Gedächtnis behalten. Die Zeit heilt zwar viele Wunden, aber bei weitem nicht alle. Entsprechend geht eine Reihe von Angsterkrankungen (z.B. posttraumatische Belastungsstörung, Agoraphobie, spezifische Phobie, Panikstörung) mit anhaltend starken Furchtreaktionen einher. Aus diesem Grund gewinnt das Verständnis für diejenigen Vorgänge, die zur Entstehung derartiger Furchtreaktionen führen bzw. zu deren Überwindung beitragen, gerade aus klinischer Sicht an Bedeutung. Beide Aspekte lassen sich experimentell systematisch durch die *Furchtkonditionierung* bzw. die *Furchtextinktion* untersuchen.

Neuronale Schaltkreise der Entstehung und Expression des Furchtgedächtnisses

Ganz allgemein können wir zwischen Hirnregionen unterscheiden, die unmittelbar in die Expression der Furcht einbezogen sind (z.B. Änderung von Blutdruck, Herzfrequenz und motorischer Aktivität). Diese befinden sich vor allem im Hypothalamus sowie im Mes- und Metencephalon. Darüber hinaus existieren Hirnregionen, die für die Modulation und Kontrolle des Furchtverhaltens verantwortlich sind, zum Beispiel im Rahmen entwicklungs- oder lernabhängiger Erfahrungen. Letztere sollen in diesem Artikel Berücksichtigung finden, wobei wir uns aus Platzgründen auf den Präfrontalkortex, die Hippokampusformation und den Amygdalakomplex beschränken. Es ist unserem umfangreichen Methodenarsenal zu verdanken (Exkurs 2), dass wir heute über ein detailliertes Wissen über die neuronalen Grundlagen von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion verfügen.

Bildgebende Verfahren, elektrophysiologische Studien und Untersuchungen an Patienten mit Hirnläsionen weisen auf ein hohes Maß an Homologie in der neuronalen Matrix der Furchtregulation bei Menschen und Nagern hin (Abbildung 1).

Die *Amygdala* setzt sich aus mehr als einem Dutzend Kerngebieten zusammen, von denen der basolaterale Kernkomplex (BLA) und der zentrale Kern (Central

npi

Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

NEW Low-Price Instrument Series

EXT-02 B
Extracellular
amplifier with
filters, gain and
stimulus control

AUD-08 B
Audio monitor for
up to four EXT-02 B
amplifiers

REL-08 B
Resistance test for
up to four EXT-02 B
amplifiers

TMR-01B
Versatile timer
with pulse or
burst mode

ISO-STIM 01B
Isolated stimulator
with voltage or
current output and
interphase gap

**npi provides complete
rigs for electrophysiology**

npi is distributing:

- **ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- **Burleigh** micropositioners and mounts
- **Campden** vibrating microtomes
- **DataWave** data acquisition systems
- **Lumen Dynamics** X-Cite fluorescence illumination
- **Molecular Devices** amplifiers and data acquisition
- **NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- **Scientifica** micropositioners, mounts, SliceScope two-photon SliceScope
- **Sensapex** piezo driven micromanipulator
- **TMC** vibration isolation tables

npi electronic GmbH

Phone +49 (0)7141-97302-30; Fax: +49 (0)7141-97302-40
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>

Abb. 1: Hirnanatomische Grundlagen von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion. A) Mit Bereichen des medialen Präfrontalen Kortex (mPFC), der Amygdala und des Hippokampus werden beim Menschen Hirnareale unterschieden, die eine maßgebliche Rolle bei der Regulation der Furchtantwort spielen. B) Da es sich hierbei um phylogenetisch konservierte Hirnstrukturen handelt, finden sich homologe Hirnareale bei der Maus (Farbkodierung). Was die komplexen Funktionen des ACC beim Menschen angeht, so scheinen diejenigen, die unmittelbar in die Furchtregulation eingreifen, bei den Rodentia vor allem (wenn auch nicht ausschließlich) vom PrL übernommen zu werden. Ein Blick auf die maßstäbliche Gegenüberstellung der Gehirne von Mensch, Ratte und Maus verdeutlicht die Herausforderungen, mit denen sich die tierexperimentelle Neurowissenschaft bei der Aufklärung der Prozesse konfrontiert sieht, die zur Entstehung und zur Extinktion von Furchtgedächtnis führen. Die in den Exkursen 2 und 3 vorgestellten Methoden gestatten es, uns dieser Herausforderung zu stellen. (ACC – Anteriorer Zingulärer Kortex; BLA – Basale Amygdala; CeL – Zentrolateraler Kern der Amygdala; CeM – Zentro-medialer Kern der Amygdala; CeL und CeM bilden gemeinsam den Zentralen Kern der Amygdala CeA; dHPC – Dorsaler Hippokampus; vHPC – Ventraler Hippokampus; IL – Infralimbische Region des Präfrontalen Kortex; LA – Laterale Amygdala; PrL – Prälimbische Region des Präfrontalen Kortex; vmPFC – Ventraler mPFC)

Amygdala, CeA) von besonderer Bedeutung für die Furchtkonditionierung sind. Der basolaterale Komplex besteht aus drei Kernen: dem lateralen (LA), dem basolateralen (BL) und dem basomedialen (BM) Kern, wobei viele Studien wenig präzise in der Differenzierung bleiben. Der Einfachheit halber haben wir uns hier dafür entschieden, im Folgenden lediglich zwischen dem lateralen Kern (LA) und dem

Exkurs 2

Methodisches Portfolio

Auf tierexperimenteller Ebene verfügen wir heute über eine Vielzahl von Methoden, die es uns gestatten, diejenigen neuronalen Prozesse zu identifizieren, die Furchtgedächtnis und Furchttextinktion begründen. Ganz allgemein unterscheiden wir hierbei zwischen **(A)** Hypothesen-generierenden und **(B)** Hypothesen-validierenden Methoden. Bei den letzteren spielt der Zeitpunkt der Intervention in Bezug auf das Lernereignis eine wichtige Rolle: Bei vorausgreifender (anterograder) Intervention nimmt das

Risiko eines falsch-negativen Ergebnisses zu, da die Lernaufgabe auf Grund redundanter bzw. kompensatorischer Prozesse bewältigt werden kann. Bei nachlaufender (retrograder) Intervention ist dieses Risiko gering.

In Klammern werden einige der jeweiligen Interventionsstrategien aufgeführt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): COX – Cytochrom-c-Oxidase-Aktivität (Maß für die respiratorische Aktivität der Neuronen); DREADDs – Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug; EEG – Elektroenzephalographie; EP – Evozierte Potenziale; fMRI – funktionelle Magnetresonanztomographie (misst Veränderungen im Sauerstoffgehalt des Blutes;

BOLD-Effekt); FP – Feldpotenziale; IA – Ibotensäure; IEG – Immediate Early Genes (Aktivierung von Transkriptionsfaktoren); MEMRI – Mangan-verstärkte Magnetresonanztomographie (aktivitätsabhängige Akkumulation von paramagnetischem Mn^{2+}); LTD – Langzeitdepression; LTP – Langzeitpotenzierung; NMDA – N-Methyl-D-Aspartat; PET – Positronen-Emissions-Tomographie (basiert auf der Gabe von radioaktiven Tracern wie z.B. radioaktiv markierten Glukosederivaten (FDG); TTX – Tetrodotoxin (unterdrückt Aktionspotenziale); VSDI – Voltage-sensitive dye imaging (gestattet es, die Erregungsleitung auf Netzwerkebene zu untersuchen).

A

B

basalen Anteil des basolateralen Komplexes (BLA) zu unterscheiden. Die CeA war lange Zeit eine „terra incognita“. Es bedurfte moderner Verfahren der Mausgenetik in Kombination mit elektrophysiologischen und optogenetischen Ansätzen (Exkurs 3), um neuronale Subpopulationen und deren kausale Bedeutung für Komponenten von konditionierten Furchtreaktionen zu identifizieren. Diese Erkenntnisse führten dazu, dass wir unser Bild von der CeA als einer homogenen Ausgangsstation revidieren müssen. Heute wissen wir, dass die CeA keineswegs eine homogene Struktur darstellt, sondern – grob vereinfacht – in den lateralen (CeL) und den medialen Teil (CeM) unterteilt ist. Diese Unterstrukturen vermitteln verschiedene Komponenten der Furchtreaktionen: Während Projektionen aus der CeM in das *Zentrale Höhlengrau* (Periaqueductal Grey; PAG) für „passive“ Komponenten der Furchtantwort (z.B. *Freezing*) verantwortlich zeichnen, tragen Projektionen aus der CeL, die den Neokortex über das *Basale Vorderhirn* aktivieren, zu den Aufmerksamkeit steigernden „aktiven“ Komponenten der Furchtreaktion bei (Abbildung 2B; Gozzi et al. 2010).

Bei der auditorischen Furchtkonditionierung (vgl. Exkurs 1) konvergieren sensorische Informationen über den akustischen Stimulus und den aversiven Reiz auf der Ebene der LA, was im Falle einer Koinzidenz beider Stimuli zu einer Verstärkung der Signalübertragung an den entsprechenden Synapsen führt (*elementare Konditionie-*

Abb. 2: Schaltkreise des Furchtgedächtnisses. A) Bis vor wenigen Jahren war man vereinfacht davon ausgegangen, dass die Laterale Amygdala (LA) den Ort der Bildung und Abspeicherung der Assoziation zwischen Tonsignal und Fußreiz darstellt. Entsprechend führte die erneute Präsentation des Tons über die LA zu einer Aktivierung der Zentralen Amygdala (CeA), die ihrerseits die Furchtreaktionen auslöste. B) Heute wissen wir von der Existenz paralleler Prozesse, von multiplen seriell verschalteten inhibitorischen Interneuronen (z.B. ON- und OFF-Neuronen in CeA), von der differentiellen Regulation aktiver und passiver Furchtreaktionen mittels Einbeziehung des Basalen Vorderhirns bzw. Zentralen Höhlengraus (PAG) und der separaten Kodierung von elementaren (1) und konfigurrellen (2) konditionierten Stimuli und der Verstärkung der Furchtreaktion durch den Prälimbischen Kortex (PrL) (3). Vereinfachend wurden nur ausgewählte Projektionen in die Schemata eingeschlossen, wobei inhibitorische Neuronen in Blau und exzitatorische Neuronen in Rot dargestellt werden. (BLA – Basale Amygdala; CeL – Zentrolaterale Amygdala; CeM – Zentromediale Amygdala; HPC – Hippokampus; LA – Laterale Amygdala; PAG – zentrales Höhlengrau/engl. Periaqueductal Grey; PrL – Prälimbische Region des Präfrontalen Kortex)

rung). Über den Nachweis von gedächtnisrelevanten Transkriptionsfaktoren ist es gelungen, eine kausale Beziehung von neuronalen

Subpopulationen in der LA und der Expression von Furchtgedächtnis herzustellen (Han et al. 2007). Allerdings wird bis heute

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Micropipette Pullers, Microforages and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Perfusion Systems
Stereotaxic Instruments
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!

SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 · 65719 Hofheim
Tel.: 06192/ 901396 · Fax: 06192/901398
info@science-products.com · www.science-products.com

Exkurs 3

Optogenetische und elektrophysiologische Ansätze zur Analyse von neuronalen „Furchtschaltkreisen“ im Gehirn der Maus

Mithilfe dieser Ansätze können funktionelle neuronale Verbindungen dargestellt, die neuronale Aktivität gezielt manipuliert und die Bedeutung für konditionierte Furchtreaktionen erfasst werden (Übersicht in Johansen et al. 2012). Grundlage sind lichtaktivierbare Membranproteine (Kanalrhodopsine), die Neurone nach gezielter Infektion in der Plasmamem-

bran exprimieren. Durch Verwendung genetischer Mauslinien, lichtaktivierbarer Proteine mit aktivitätssteigernder oder -hemmender Wirkung, Markern für neuronale Kompartimente oder Funktionen, können in Verbindung mit der Elektrophysiologie synaptische Schaltkreise definierter Neuronenpopulationen erkannt und deren kausale Bedeutung für Verhaltensreaktionen analysiert werden. **(A)** Schema des experimentellen Ansatzes. Zur Transfektion von Neuronen wird ein adenoassoziiierter viraler Vektor (AAV) mit Transgenen von gelb fluoreszierendem Protein (*Enhanced Yellow Fluorescent Protein*; EYFP) und Kanalrhodopsin (*Channelrhodopsin*, ChR2)

lokal in das Gehirn der Maus injiziert, im gezeigten Beispiel in den Bereich des präfrontalen Kortex (vgl. Abb. 1B). Nachfolgend werden ein Faserlichtleiter zur Lichtstimulation sowie gebündelte Mikroelektroden zur Registrierung neuronaler elektrischer Aktivität implantiert, hier zum Beispiel in den zentralen Kern der Amygdala (CeA, vgl. Abb. 1B). **(B)** Originaldaten nach Injektion der Amygdala. Die histologische Kontrolle zeigt anhand der EYFP-Fluoreszenz die erfolgreiche Transfektion, und Mikroläsionen dokumentieren die Orte der Lichtstimulation und der elektrophysiologischen Registrierung im zentralen Kern der Amygdala (CeL, vgl. Abb. 1B). **(C)** Originalregistrierungen von Aktionspotentialen in der CeL der freibeweglichen Maus. **(D)** Die Analyse der elementaren Komponenten registrierter Aktionspotenziale erlaubt deren Zuordnung zu einzelnen Neuronen. Im gezeigten Beispiel werden drei Neurone der CeL isoliert, deren Farbcodierung der in der Originalregistrierung in (C) entspricht. **(E)** Die Präsentation des furchtkonditionierten Reizes (CS+) hemmt die elektrische Aktivität eines isolierten CeL Neurons (ein Beispiel für ein Fear-OFF-Neuron; vgl. Abb. 2B). Die Stimulation mit blauem Licht (Lichtpulse, 470 nm, angezeigt durch blaue Dreiecke) reaktiviert die neuronalen Aktionspotenziale aufgrund der Membrandepolarisation bei lichtinduzierter Öffnung der ChR2-Ionenkanäle. Nicht gezeigt sind die resultierenden Verhaltensreaktionen [unveröffentlichte Ergebnisse von Thiemo Daldrup, Jörg Lesting, Hanna Szkudlarek; Institut für Physiologie I, Westfälische Wilhelms-Universität Münster].

diskutiert, ob nicht auch andere Hirnregionen an der Bildung des Furchtgedächtnisses beteiligt sind. Komplexere Informationen über die Lernumgebung, die zeitlich und räumlich diskontinuierliche Stimuli unterschiedlicher Beschaffenheit (z.B. Geruch, Textur, Materialeigenschaften) enthalten kann, werden von der *Hippokampusformation* integriert und erreichen von dort die BLA (Abbildung 2B), wo die Verknüpfung mit dem aversiven Reiz erfolgt (*kontextuelle* oder *konfigurale Konditionierung*) (vgl. Exkurs 1).

Bis vor Kurzem ist man bei der Entstehung und Expression des Furchtgedächtnisses von primär seriellen Prozessen ausgegangen, denen zufolge die lernabhängige Signalverstärkung (*synaptische Plastizität*) auf Ebene der LA unmittelbar zur Aktivierung der CeA als Ausgangs-

station des Amygdalakomplexes führt, die wiederum eine Vielzahl verschiedener Furchtreaktionen auslöst (Abbildung 2A). Jüngere Ergebnisse zeigen jedoch die Existenz vielfacher, paralleler Verarbeitungsprozesse (Abbildung 2B). So erreichen sensorische Signale die CeL und CeM über exzitatorische Neuronen der LA und BLA („Fear“-Neuronen; Abbildung 2B; Herry et al. 2008), die ihrerseits durch Projektionen aus der *Prälimbischen Region des Präfrontalen Kortex* (PrL) aktiviert und über Einflüsse aus der *Hippokampusformation* modifiziert werden (Abbildung 2B). Zudem existieren spezialisierte Populationen von CeL-Neuronen, die Beginn und Ende des furchtkonditionierten Reizes signalisieren (*ON*, *OFF-Neuronen*) und direkt in die lernabhängigen Prozesse der synaptischen

Plastizität eingebunden sind (Ciocchi et al. 2010). Die CeL wird außerdem von hypothalamischen Bereichen innerviert, die mit Vasopressin und Oxytocin Neuropeptide freisetzen, die nicht nur hormonelle, sondern auch emotionale Komponenten der Stressantwort beeinflussen können (Stoop 2012). Andere Neuropeptide, wie zum Beispiel Neuropeptid S (NPS) oder Y (NPY), modulieren die Furchtantwort auf der Ebene der LA/BLA (siehe unten).

Nach wie vor ist nicht vollständig geklärt, wie die spezialisierten und räumlich verteilten Neuronenpopulationen bei der Bildung des Furchtgedächtnisses ausgewählt und funktionell verknüpft werden. Ein möglicher Mechanismus ist die funktionelle Kopplung von Neuronenpopulationen durch die zeitliche Synchronisation ihrer

Aktivität. Durch die gleichzeitige Ableitung der rhythmischen Aktivität von Neuronen in Amygdala, Hippokampus und präfrontalem Kortex der Maus konnte gezeigt werden, dass es beim Abruf des Furchtgedächtnisses zu einer Synchronisation der neuronalen Aktivitätsmuster vor allem im Theta-Frequenzbereich (4-10 Hz) kommt (Seidenbecher et al. 2003). Diese wird als ein Hinweis auf eine funktionelle Kopplung der entsprechenden Hirnregionen gewertet. Die rhythmische Aktivität generiert sich wiederholende, kurze Zeitfenster, bei deren Synchronizität die synaptische Plastizität in den partizipierenden Neuronen gefördert wird. In der Tat sind Furchtgedächtnis und Furchtextinktion durch regional spezifische Muster der Theta-Synchronisation charakterisiert und tierexperimentell durch gezielte Tiefenhirnstimulation im Thetafrequenzbereich manipulierbar (Lesting et al. 2011). Außerdem fördert die ausgeprägte Theta-Aktivität des Gehirns während bestimmter Schlafstadien (REM-Schlaf) die Konsolidierung des Furchtgedächtnisses. Letzteres ist sowohl im Tierexperimente als auch in einer jüngsten Studie im Menschen gezeigt worden (Popa et al. 2010; Menz et al. 2013).

Neuronale Schaltkreise der Furchtextinktion

Um die Mechanismen der aktiven Unterdrückung des Furchtgedächtnisses zu verstehen (vgl. Exkurs 1), müssen wir neben dem Amygdalakomplex weitere Hirnregionen in unsere Überlegungen einbeziehen. Im Zuge des erfolgreichen Extinktionstrainings übernimmt die *Infralimbische Region des präfrontalen Kortex* (IL; Abbildung 3) die Aufgabe, die Furchtantwort zu unterdrücken (Milad und Quirk 2002, 2012). Anders als lange Zeit propagiert (Abbildung 3A), geschieht dies nicht zuvorderst durch die direkte Beeinflussung von Projektionsneuronen der LA. Statt dessen werden hoch spezialisierte, der LA/BLA und der CeL/CeM zwischen-gelagerte Gruppen von Interneuronen (die sogenannten *Intercalated Cells*, ICT oder ICM) rekrutiert, die ihrerseits von Neuronen der BLA innerviert werden (Abbildung 3B) (Jüngling et al. 2008; Likhtik et al. 2008). Eine erhöhte Aktivität der ICT/ICM hat eine Reduktion der Aktivität der CeL/CeM und somit eine Abnahme der Furchtantwort zur Folge (Abbildung 3B). Neben den bereits erwähnten „Fear“-Neuronen, die in die Ko-

dierung des Furchtgedächtnisses einbezogen sind (Abbildung 2B), existieren in der BLA aber auch sogenannte „Extinktionsneuronen“, die nach erfolgreichem Extinktionstraining mit einer erhöhten Entladungsrate auf das Tonsignal reagieren („No Fear“-Neuronen) (Herry et al. 2008). Es ist naheliegend, diesen Neuronen ebenfalls eine Rolle bei der Abnahme der Furchtreaktion zuzuschreiben (Abbildung 3B).

Das Extinktionsgedächtnis ist in der Regel an den Extinktionskontext gebunden. Dies geschieht über die Einbeziehung des ventralen Hippokampus, der zur prälimbischen Region des präfrontalen Kortex projiziert, wo er – unter Einbeziehung inhibitorischer Interneuronen – die Aktivierung furchtverstärkender Projektionsneuronen unterdrückt (Abbildung 3B) (Sotres-Bayon et al. 2012).

Mögliche Implikationen der tierexperimentellen Untersuchungen für das Verständnis und die Therapie von Angststörungen

Die in den letzten Jahren beschriebenen physiologischen Zusammenhänge und neurochemischen Prozesse bieten die Möglichkeit

Abb. 3: Schaltkreise der Furchtextinktion. A) Bis vor wenigen Jahren war man vereinfacht davon ausgegangen, dass die Infralimbische Region des Präfrontalen Kortex (IL) nach erfolgreichem Extinktionstraining und bei erneuter Präsentation des Tonsignals die Aktivität der Lateralen Amygdala (LA) und/oder der Zentralen Amygdala (CeA) direkt inhibiert, was eine Reduktion der Furchtantwort nach sich ziehen würde. B) Heute gehen wir davon aus, dass der IL eine besondere Gruppe von Neuronen der Basalen Amygdala (BLA) aktiviert (1), die ihrerseits – nach „Umschaltung“ über eine hoch spezialisierte Gruppe an Interneuronen (ITC) – den Zentromedialen Kern der Amygdala (CeM) inhibieren und auf diese Weise die Furchtantwort unterdrücken (2). Eine wichtige Rolle spielt außerdem der Extinktionskontext. Er vermittelt ein zusätzliches Sicherheitssignal, das vom ventralen Hippokampus (vHPC) zur Prälimbischen Region des Präfrontalen Kortex (PrL) gelangt, wo es – über inhibitorische Interneuronen umgeschaltet – die furchtverstärkenden Projektionsneuronen des PrL inhibiert (3). C) Es gibt vielfältige Ursachen dafür, dass es nach erfolgreicher Furchtextinktion zu einem Rückfall kommen kann (vgl. Exkurs 1). Hierzu gehört das Renewal, demzufolge der Ton die Furchtreaktionen in einer neuen Umgebung, die sich vom Extinktionskontext unterscheidet, erneut auslösen kann. Lang anhaltende Furcht (Sustained Fear), die z.B. durch Stress oder Schmerz hervorgerufen werden kann (Reinstatement), basiert im hohen Maße auf der Einbeziehung des Zwischenkerns der Stria Terminalis (BNST) in die Furchtantwort. Vereinfachend wurden nur ausgewählte Projektionen in die Schemata eingeschlossen, wobei inhibitorische Neuronen in Blau und exzitatorische Neuronen in Rot dargestellt werden. (BLA – Basale Amygdala; BNST – Zwischenkern (oder Bettenkern) der Stria Terminalis (engl. Bed Nucleus of the Stria Terminalis); CeL – Zentrolaterale Amygdala; CeM – Zentromediale Amygdala; vHPC – ventraler Hippokampus; IL – Infralimbische Region des Präfrontalen Kortex; LA – Laterale Amygdala; PAG – zentrales Höhlengrau/ engl. Periaqueductal Grey; PrL – Prälimbische Region des Präfrontalen Kortex).

einer pharmakologischen Intervention. Hieraus erwächst die Hoffnung, dass Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in nicht allzu ferner Zukunft in neue Behandlungsstrategien von Angststörungen des Menschen münden. Viele Angststörungen des Menschen, wie

beispielsweise spezifische Phobien, Agoraphobie, Panikstörung oder posttraumatische Belastungsstörung, gehen mit starken Furchtreaktionen einher (vgl. Domschke in dieser Ausgabe). Häufig ist die Symptomatik mit Prozessen der klassischen und/oder operanten

Konditionierung verwoben, in deren Folge sich Vermeidungsreaktionen herausbilden. Die Behandlung dieser Erkrankungen bezieht in hohem Maße kognitive Verhaltenstherapien ein, insbesondere die *Expositionstherapie*. Diese beinhalten, nach einer entsprechenden kognitiven Vorbereitung, die Konfrontation des Patienten mit den furchtauslösenden Stimuli und Erinnerungen. Es drängt sich daher die Ähnlichkeit zu den zuvor beschriebenen tierexperimentellen Konditionierungs- und Extinktionsversuchen geradezu auf. In der Tat besteht begründete Hoffnung, dass sich Erkenntnisse, die aus Studien mit Labor-tieren gewonnen wurden, auf den Menschen übertragen lassen. Welche neuartigen Therapieansätze ergeben sich aber aus der tierexperimentellen Forschung und welche Indikationen haben sie?

Eine weitere Verbesserung der Behandlung von Angststörungen könnte durch eine pharmakologische Begleitung der Expositionstherapie geschaffen werden. Dabei wäre es gleichermaßen von Vorteil, wenn die Stärke des akuten Stresszustandes während der Exposition abgemildert („happy pills“) und/oder die Effizienz des Umlernens (d.h. des Extinktionstrainings) verstärkt werden könnten („smart pills“). Zur Reduktion des negativen Affekts kommt die Verwendung von angstlösenden Benzodiazepinen kaum in Frage, da diese Substanzen das Umlernen und die Neubewertung verschlechtern. Als Alternativen bieten sich Pharmaka an, die selektiver die Aktivität exzitatorischer, „furchterregender“ Bahnen drosseln oder aber die Aktivierung der inhibitorischen Einflüsse verstärken. In der Tat bieten einige Mediatoren hierzu eine vielversprechende Grundlage (Abbildung 4). Körpereigene Endocannabinoide begrenzen als retrograde Transmitter die synaptische Übertragungsstärke in BLA und CeL (Kamprath et al. 2011; Riebe et al. 2012). Der Transmitter Neuropeptid S wird unter Stress vermehrt freigesetzt und fördert die synaptische Aktivierung vor allem der GABAergen Neurone des ITC (Jüngling et al. 2008). Oxytocin aktiviert spezifische GABAerge neuronale Populationen in der CeL und dämpft damit die Ausgangssignale in den Hypothalamus und Hirnstamm (Stoop 2012). In der Konsequenz jeder dieser Interventionen wird die akute Furchtreaktion schneller abklingen, wobei Umlernprozesse unbeeinflusst bleiben oder sogar gefördert werden (*happy pills*, Abbildung 4A). Mit D-Cycloserin, einem positiven allosterischen Modulator des NMDA-Rezeptors, wurde eine Substanz im Tierexperiment identifiziert, die die Furchtextinktion direkt verstärkt. Deren erfolgreiche klinische Anwendung bei der Therapie von Acrophobikern wurde nur zwei

Abbildung 4: Pharmakologische Beeinflussung von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion.

A) Die Regulation der synaptischen Freisetzung von Glutamat und GABA führt zu einem beschleunigten Abklingen der Furchtreaktion. Dies kann beispielsweise durch (1) die dämpfende Wirkung von Endocannabinoiden (ECB) in BLA oder CeA, (2) den aktivierenden Einfluss von NPS auf die GABAergen Interneuronen im ITC, oder (3) die Erhöhung der Aktivität inhibitorischer Neurone in CeA durch Oxytocin (OXT) erreicht werden. B) Die Verstärkung zellulärer Lernprozesse, die der Furchtextinktion zu Grunde liegen, führt zu einer schnelleren und länger anhaltenden Abnahme der Furchtreaktion. Dies kann beispielsweise durch die positive allosterische Modulation von NMDA-Rezeptoren mittels D-Cycloserin (DCS) erfolgen. C) Nach erfolgreichem Extinktionstraining kann es zu einem erneuten Aufflammen des Furchtgedächtnisses kommen (vgl. Exkurs; Abb. 3C). Eine Möglichkeit der Intervention ist die Unterdrückung der erneuten Konsolidierung des Furchtgedächtnisses, die mit seinem Abruf einhergeht (Rekonsolidierung). Dies scheint beispielsweise durch die Gabe eines „Betablockers“ (β -adrenerger Rezeptor-Antagonist, z.B. *Propranolol*) möglich zu sein. Wichtig ist, dass diese Behandlung den faktischen (d.h. expliziten) Bestandteil des Furchtgedächtnisses unbeeinflusst lässt („der Ofen kann heiß sein“) und stattdessen zu einer Desintegration seiner Verknüpfung mit automatisch (d.h. implizit) ablaufenden Furchtreaktionen führt. D) Die Erhöhung der Furchtreaktion, wie sie beispielsweise in der Folge von Stresszuständen oder erneuten traumatischen Erfahrungen auftreten kann (vgl. Exkurs 1; Abb. 3C), lässt sich durch die chronische Gabe von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder durch die akute Gabe eines Antagonisten für Corticotropin-Releasing Hormon (CRHR1-Antagonist) mildern oder gar verhindern. Es ist zu beachten, dass die verschiedenen pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten nur am Beispiel repräsentativer Nervenzellen dargestellt wurden, die stellvertretend für andere Bereiche der Furchtmatrix stehen. Abkürzungen entsprechend Abb. 2 und 3.

Jahre nach Veröffentlichung der tierexperimentellen Daten unter Beweis gestellt (Davis et al. 2006) (*smart pills*; Abbildung 4B).

Ein Problem der Expositionstherapie zeigt sich in der relativ hohen Rückfallrate der Patienten. Rückfälle erklären sich vor allem daraus, dass die Expositionstherapie – wie für das Extinktionstraining bei Tieren beschrieben – einen Umlernprozess bewirkt, ohne dass das Furchtgedächtnis „gelöscht“ wird. In der Tat ist das Extinktionsgedächtnis oft an denjenigen Kontext gebunden, in dem das Extinktionstraining stattgefunden hat (Exkurs 1). Verblasst diese Information oder erfolgt die Testung in einer neuen Umgebung, dann kommt es zu einem Rückfall (*Spontaneous Recovery, Renewal*; Exkurs 1). Gleichzeitig können starker Stress oder Schmerzen eine Verstärkung der Furchtantwort bewirken (*Reinstatement*; Exkurs 1). Diese Bedingungen gesteigerter oder anhaltender Furcht („sustained fear“) involvieren neuronale Schaltkreise der prälimbischen Region des präfrontalen Kortex (PrL) sowie des Zwischenkerns der Stria terminalis (*Bed Nucleus Stria Terminalis*, BNST; Abbildung 3C); (Davis et al. 2010; Sotres-Bayon et al. 2012; Jennings et al. 2013; Kim et al. 2013).

Um einen Rückfall ausschließen zu können, wäre es von Vorteil, wenn das Furchtgedächtnis tatsächlich ausgelöscht werden könnte. Noch vor zehn Jahren hätte man dies für unmöglich gehalten, da man davon ausgegangen war, dass das Furchtgedächtnis nach einer Konsolidierungsphase festgeschrieben und gegenüber äußeren Einflüssen unempfindlich ist. Inzwischen wissen wir jedoch, dass das erneute Aufrufen des Furchtgedächtnisses die aktivierte Furchtmatrix erneut in einen vulnerablen Zustand überführt. Dieser Vorgang rekapituliert einen Teil der im Zuge der Furchtkonditionierung ablaufenden biochemischen Prozesse und wird als *Rekonsolidierung* bezeichnet (Nader et al. 2000). Die Rekonsolidierung lässt sich pharmakologisch unterbinden, was in einer Abnahme der Furchtreaktion mündet, ohne dass es zu *Renewal*, *Reinstatement* oder *Spontaneous Recovery* kommt. Dies kann z.B. durch die Gabe eines „Betablockers“ (β-adrenerger Rezeptor-Antagonist) geschehen. Auch in diesem Fall konnten die im Tierexperiment erhobenen Befunde unmittelbar auf den Menschen übertragen werden (Kindt et al. 2009), auch wenn es sich bei den bisherigen Untersuchungen um gesunde Probanden gehandelt hat und eine Validierung bei Angstpatienten noch aussteht. Diese Befunde sind ermutigend. Andererseits kann jeder von uns durch Introspektion feststellen, dass sich das Furchtgedächtnis aus mehreren Komponenten zusammensetzt, mit expliziten (oder narrativen) und impliziten Gedächtnisinhalten. Wir alle wissen, dass ein Ofen heiß sein kann und können die entsprechende Vorsicht walten lassen, ohne dass wir bei der Erinnerung daran in Tränen ausbrechen, in Bewegungsstarre verfallen und uns das Herz bis zum Hals schlägt. Ziel unserer Untersuchungen sollte es deshalb sein, auch bei den Angstpatienten explizite und implizite Gedächtniskomponenten zu entkoppeln (Abbildung 4C). In der Tat ist dies bereits bei Probanden nach pharmakologischer Unterbindung der Rekonsolidierung gelungen, die zwar zu einem Verschwinden der unbewusst ablaufenden Furchtantwort führte, den Patienten jedoch nicht die Möglichkeit nahm, denjenigen Stimulus zu benennen, der die Gefahr signalisierte. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist die Amygdala für die Kodierung des impliziten und die Hippokampusformation für die Kodierung des expliziten Furchtgedächtnisses verantwortlich (Bechara et al. 1995). Ein genaueres Verständnis der Prozesse vor Ort, die zur Verstärkung der Furchtantwort beitragen, sollte uns in Zukunft wichtige Hinweise für die Entwicklung selektiver Interventionsstrategien liefern. Was die negativen Konsequenzen von Stress und Schmerz auf das Wiederauftreten der Furcht angeht (*Reinstatement*), so ließen sich diese beispielsweise

new Biofluorometer @
World Precision Instruments

The new SI-BF-100 is an LED-based fluorometer for life science applications. It is ideally suited for ratiometric calcium detection (FURA-2) and ATPase detection (via NADH fluorescence). With up to seven LED modules (wavelengths), the SI-BF100 covers many fluorometric applications in neuroscience and cell biology.

Unique fiber optic coupling probe allows for highly efficient transfer of light and ease of placement.

www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55
10961 Berlin, Germany

Tel +49 (0)30 6188845
Fax +49 (0)30 6188670
E-Mail wpi.de@wpi-europe.com

Hirnforschung/ Molekulare und Zelluläre Neurobiologie

Förderprogramm 2013 der Schram-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Die Schram-Stiftung vergibt Mittel für Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Hirnforschung. Das Förderprogramm richtet sich bevorzugt an selbständige junge Wissenschaftler, die neue Forschungsthemen aufgreifen und weiterentwickeln wollen. Prioritär werden innovative, teilweise risikoreiche Projekte mit neuartigen methodischen Ansätzen gefördert.

Es sollen bis zu drei Vorhaben auf dem Gebiet der Zellulären und Molekularen Neurobiologie gefördert werden. Dazu gehören beispielsweise

- Projekte, die sich mit der Regulation **intrazellulärer Transportvorgänge in Nervenzellen** oder mit **neuronalen Genexpressionsmechanismen** befassen;
- Vorhaben zur **Analyse kleiner neuronaler Netzwerke**;
- Projekte auf dem Gebiet der **Neuroethologie**, die sich mit den Lern- und Gedächtnisleistungen sozialer Insekten beschäftigen.

Untersuchungen von molekularen und zellulären Mechanismen, mit denen Nervensysteme auf der Ebene einzelner Zellen oder kleiner Zellverbände Verhalten erzeugen und kontrollieren, sind von besonderem Interesse.

Über einen Zeitraum von drei Jahren können Mittel in Höhe von bis zu 120.000 € p.a. für Personal, wissenschaftliche Geräte, Verbrauchsmaterial, Reisen und andere Erfordernisse des Vorhabens zur Verfügung gestellt werden.

Vor Antragstellung lesen Sie bitte den Leitfaden zur Antragstellung, welcher auf der Homepage (www.schram-stiftung.de) zum Download bereitsteht oder per E-Mail (schram@stifterverband.de) angefordert werden kann.

Anträge können in englischer oder deutscher Sprache eingereicht werden, bei Anträgen in englischer Sprache sind die Beschreibung des Forschungsvorhabens, Ziele und Arbeitsprogramm um eine deutsche Zusammenfassung zu ergänzen.

Die Unterlagen überlassen Sie uns bitte in einfacher Ausfertigung als Ausdruck, zudem auf Daten-CD oder per E-Mail **komplett** als pdf-Datei ohne Passwortschutz bzw. ohne Zugriffsbeschränkungen hinsichtlich Lesen, Kopieren und Drucken. Entscheidend ist der rechtzeitige Eingang per E-Mail.

Über die Vergabe der Förderung entscheidet die Stiftung auf der Grundlage von Fachgutachten.

Bitte richten Sie Ihre Bewerbung bis zum **30. November 2013** an die
**Schram-Stiftung
im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft**
Dr. Marilen Macher
Barkhofenallee 1
45239 Essen
schram@stifterverband.de
www.schram-stiftung.de

durch die Beeinflussung neuropeptiderger Systeme (z.B. NPS, CRH oder NPY) bzw. die chronische Gabe selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) verhindern (Abbildung 4D) (Davis et al. 2010; Griebel und Holsboer 2012; Wu et al. 2013).

Schlussbemerkung

Wir verfügen heute über ein detailliertes Wissen über die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Entstehung und Überwindung von Furchtgedächtnis bei Ratten und Mäusen. Diese genauen Kenntnisse versetzen uns in die Lage, die Effizienz der Furchtextinktion zu erhöhen und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls der Furchtsymptomatik zu minimieren. Die meisten Befunde wurden jedoch im Zusammenhang mit der auditorischen Furchtkonditionierung gewonnen, die ein Tiermodell für spezifische Phobien darstellt. Wir sollten deshalb zukünftig komplexeren und schwerer therapierbaren Angsterkrankungen, wie z.B. der Agoraphobie, ein stärkeres Augenmerk schenken. Pharmakologische Interventionen sollten vor allem auf die Entkopplung zwischen dem erhaltenswerten expliziten Wissen über eine potenzielle Bedrohung und der automatisiert ablaufenden Furchtreaktion zielen. Tiermodelle werden zweifelsohne die Komplexität von Erkrankungen des Menschen nicht in allen Details abbilden können. Dennoch erscheint uns eine partielle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen möglich zu sein, da Nager und Mensch einen bemerkenswert hohen Homologiegrad in physiologischen, neurochemischen und – nicht zuletzt – anatomischen Grundlagen von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion aufweisen.

Literatur

- Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., Wolff, S.B., Letzkus, J.J., Vlachos, I., Ehrlich, I., Sprengel, R., Deisseroth, K., Stadler, M.B., Müller, C. und Lüthi, A. (2010): Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature* 468: 277-82.
- Davis, M., Ressler, K., Rothbaum, B.O. und Richardson, R. (2006): Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry* 60: 369-75.
- Ehrlich, I., Humeau, Y., Grenier, F., Ciocchi, S., Herry, C. und Lüthi, A. (2009): Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron* 62: 757-71.
- Gozzi, A., Jain, A., Giovannelli, A., Bertollini, C., Crestan, V., Schwarz, A.J., Tsetsenis, T., Ragozzino, D., Gross, C.T. und Bifone, A. (2010): A neural switch for active and passive fear. *Neuron* 67: 656-66.
- Herry, C., Ciocchi, S., Senn, V., Demmou, L., Müller, C. und Lüthi, A. (2008): Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature* 454: 600-06.
- Johansen, J.P., Cain, C.K., Ostroff, L.E. und LeDoux, J.E. (2011): Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 147: 509-24.
- Johansen, J.P., Wolff, S.B., Lüthi, A. und LeDoux, J.E. (2012): Controlling the elements: an optogenetic approach to understanding the neural circuits of fear. *Biol Psychiatry* 71: 1053-60.
- LeDoux, J.E. (2000): Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155-58.
- Milad, M.R. und Quirk, G.J. (2012): Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol* 63: 129-51.
- Pape, H.C. und Paré, D. (2010): Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol Rev* 90: 419-63.
- Riebe, C.J., Pamplona, F.A., Kamprath, K. und Wotjak, C.T. (2012): Fear relief-toward a new conceptual frame work and what endocannabinoids gotta do with it. *Neuroscience* 204: 159-85.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T.R., Stork, O. und Pape, H.C. (2003): Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* 301: 846-50.
- Stoop, R. (2012): Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 76: 142-59.
- Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.
- ### Danksagung
- Wir danken Caitlin Riebe (MPI für Psychiatrie, München) für die Unterstützung bei den Abbildungen.
- ### Kurzbiografien
- Carsten T. Wotjak** hat an der Universität Leipzig Biologie studiert und anschließend bei Prof. Rainer Landgraf am Max-Planck-Institut für Psychiatrie der Ludwig-Maximilians-Universität München zu einem neuroendokrinen Thema promoviert (1996). Nach Postdoc-Aufenthalt am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (Labor Prof. M. Schachner) und dem National Institute for Medical Research (Mill Hill, London, UK; Labor von Prof. T. Bliss) kehrte er im Jahr 2000 an das Max-Planck-Institut für Psychiatrie zurück, wo er seitdem die Arbeitsgruppe „Neuronale Plastizität“ leitet. Im Jahr 2011 erfolgte die Habilitation im Fach „Neurobiologie“ an der LMU München. Seine Forschungsinteressen gelten Tiermodellen für Angststörungen und der Interaktion von Ratio und Emotio. Aus seiner Forschungstätigkeit sind über 120 Original- und Übersichtsarbeiten hervorgegangen. Auszeichnungen: Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft (1996); Fellow of the German-American Frontiers of Science (GAFOS) Program der Alexander-von-Humboldt-Stiftung und der American Academy of Art and Sciences / Kavli Foundation (2009).
- Hans-Christian Pape** hat Biologie an der Ruhr-Universität Bochum studiert, in der Abteilung für Neurophysiologie von Prof. Dr. Ulf Eysel an der Medizinischen Fakultät promoviert (1986) und in Physiologie habilitiert (1993). Arbeiten als Postdoc führten ihn in die USA, an die State University of New York / Stony Brook in das Labor von Prof. Dr. Paul Adams und die Yale University in das Labor von Prof. Dr. David McCormick. Er war von 1994 bis 2004 Direktor des Institutes für Physiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und dort Sprecher des SFB 426 „Limbische Strukturen und Funktionen“. Seit Ende 2004 leitet er das Institut für Physiologie I (Neurophysiologie) an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, wo er 2008 den transregionalen SFB-TRR58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ gemeinsam mit Christian Büchel/Hamburg, Jürgen Deckert/Würzburg, Paul Pauli/Würzburg und Norbert Sachser/Münster initiierte und als Sprecher vertritt. Er war von 1999 bis 2005 Mitglied des Senats der Deutschen Forschungsgemeinschaft und ist seit 2011 Mitglied der Wissenschaftlichen Kommission des Wissenschaftsrats. Auszeichnungen: 1990 Bennigsen-Förderpreis NRW, 1993 Heisenberg-Stipendium der DFG, 1997 Forschungspreis der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1999 Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG, 2006 Lehrer des Jahres der Universität Münster, 2007 Max-Planck-Forschungspreis, 2008 Forschungspreis der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (gemeinsam mit Dr. Kay Jüngling und Dr. Thomas Seidenbecher).
- ### Korrespondenzadressen
- PD Dr. Carsten T. Wotjak**
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
AG „Neuronale Plastizität“
Kraepelinstr. 2-10, 80804 München
Tel.: +49 89 30622652
Fax: +49 89 30622610
E-Mail: wotjak@mpipsykl.mpg.de
- Prof. Dr. Hans-Christian Pape**
Institut für Physiologie I
Westfälische Wilhelms-Universität
Robert-Koch-Str. 27A, 48149 Münster
Tel.: +49 251 8355532
Fax: +49 251 8355552
E-Mail: hans-christian.pape@ukmuenster.de

Preview:

Neurosciences – a comprehensive approach

- An up-to-date compendium of material on the neurosciences
- Includes contributions from numerous experts

C. Giovanni Galizia | Pierre-Marie Lledo (Eds.)

Neurosciences – From Molecule to Behavior: A university textbook

„Neurosciences“ is compiled in the tradition of the successful textbook „Neurowissenschaft“ edited by Dudel, Menzel, and Schmidt – having been published in two German editions by Springer. Following this tradition, the textbook covers the entire field of neurosciences from a zoological perspective but also adds the more recent breakthroughs in Neuroscience. This approach exploits the multitude of different solutions that have evolved among animals providing a background for understanding the basic mechanisms not just of human neuroscience, but of neural systems per se. Furthermore, we emphasize model species: the animals that, on a day-to-day basis, are used in neuroscience laboratories around the world. 30 chapters written by world experts in their respective fields assure that the scientific content is up-to-date and at the forefront of science. The text offers itself as the main book in a class of neuroscience at a basic and advanced level. The main target readers consist of students at the level of a master's degree and at the Ph.D. level. The book is also suitable for advanced courses at the end of a bachelor's degree curriculum. Thanks to its

Based on the 2nd edn. of the textbook „Neurowissenschaft“ by Josef Dudel, Randolph Menzel and Robert F. Schmidt
2013, XI, 786 p. 404 illus., 390 in color. Hardcover
ISBN 978-3-642-10768-9

► € (D) 49,95 | € (A) 51,35 | *sFr 62,50 Due: June 30, 2013

modular design, it provides an excellent source for interdisciplinary approaches as well, e.g., for philosophers looking for the physiological bases in debates about consciousness, for sports scientists looking at the neurobiological basis of motor control, for computer scientists interested in neural systems, for neurologists, psychiatrists, and biological psychologists interested in the neurobiological basis of brain diseases, as well as for biologists outside the field of neuroscience, in particular evolutionary and behavioral biologists.