September 2013
XIX. Jahrgang

D 13882 F
ISSN 0947-0875

3.13

Perspektiven der Hirnforschung

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Themenheft: Furcht, Angst, Angsterkrankungen

Neuronale Schaltkreise von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion

Das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst

Kontextkonditionierung in virtueller Realität als Modell für pathologische Angst

Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen

Springer Spektrum

Das Gehirn verstehen und sein kreatives Potenzial nutzen

Henning Beck
Biologie des Geistesblitzes
Speed up your mind!
2013, 243 S. 63 Abb. in Farbe. Brosch.
ISBN 978-3-642-36532-4
€ (D) 14,99 | € (A) 15,37 | *sFr 16,50

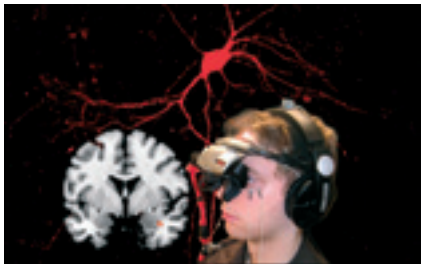
Denken Sie, das Gehirn ist eine perfekte Rechenmaschine, präziser und leistungsfähiger als jeder Computer? Vergessen Sie das sofort! Das Gehirn ist ein Haufen eitler, fauler und selbstverliebter Zellen, die sich ständig verrechnen und dabei permanent von ihren Nachbarn abgelenkt werden – und dennoch: Das Gehirn funktioniert! Sehr gut sogar, denn Menschen sind im Gegensatz zu rechnenden Maschinen ausgesprochen kreativ.

„Wie das?", mag man fragen. Dieses Buch gibt die Antwort darauf. Fachlich fundiert und humorvoll berichtet derNeurowissenschaftler und deutsche Science Slam-Meister 2012 Henning Beck anhand von Beispielen aus dem Alltag über das Zusammenspiel von Nerven- und ihren Helferzellen, erklärt, was ein Geistesblitz überhaupt ist, wie er entsteht und was die Hirnforschung zum Thema Kreativität zu sagen hat. Dabei zeigt er nicht nur, wie und woran auf diesem Gebiet geforscht wird, sondern macht die kreativen Prozesse im Gehirn verständlich.

NEU

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt.
Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

Jetzt bestellen: springer-spektrum.de



Experimentelle Ansätze zur Identifizierung der neurobiologischen Grundlagen von Furcht, Angst und Angsterkrankungen. Neuronale Expression von Rezeptoren für Neuropeptid S (siehe Seite 92 ff).

Themenheft: Furcht, Angst, Angsterkrankungen
Gast Autor: Hans-Christian Pape

Inhalt 89

Editorial 90

Hauptartikel
Carsten T. Wotjak und Hans-Christian Pape 92
Neuronale Schaltkreise von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion

Norbert Sachser und Klaus-Peter Lesch 104
Das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst

Evelyn Glotzbach-Schoon, Marta Andreatta, Andreas Mühlberger und Paul Pauli 110
Kontextkonditionierung in virtueller Realität als Modell für pathologische Angst

Katharina Domschke 118
Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen

Forschungsförderung
Schwerpunktprogramm 1757: „Functional Specializations of Neuroglia as Critical Determinants of Brain Activity“ 126

Nachrichten aus der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Deutsch-Japanische Zusammenarbeit in Computational Neuroscience 128
Neues Schwerpunktprogramm „Emerging Roles of Non-coding RNAs in Nervous System Development, Plasticity and Disease“ (SPP 1738) 128

Nachrichten aus der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft
„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2013 125
Kursprogramm 2014 der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. 128
20 Jahre NWG 132

Ausblick 136

Impressum 136

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Vorstand der Amtsperiode 2013/2015

Präsident:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Vizepräsident:
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Generalsekretär:
Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Sektionssprecher Computational Neuroscience:
Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Gerd Kempermann, Dresden

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Thomas F. Münte, Lübeck

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Michael Koch, Bremen

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig

Furcht, Angst, Angsterkrankungen

Hans-Christian Pape

Aus biologischer Sicht sind **Furcht** (das Gefühl der konkreten Bedrohung beispielsweise durch eine Person oder ein Objekt) und **Angst** (das diffuse Unbehagen in einer als bedrohlich empfundenen Situation) wichtige Komponenten unseres Verhaltensrepertoires: Sie schützen uns vor potenziell unangenehmen oder sogar schädlichen Einflüssen. So lernen wir durch Sozialisierung oder schmerzvolle Erfahrung, bestimmte Verhaltensweisen oder Begegnungen zu vermeiden, aus Angst davor, verletzt zu werden. *Charles Darwin* hat bereits im Jahr 1872 darauf hingewiesen (C Darwin. *The expression of the emotions in man and animals*. John Murray, London, 1872), dass diese stammesgeschichtlich alten Merkmale („*horror and agony*“) in allen Säugetieren, wenn nicht sogar in allen Wirbeltieren vorhanden sind. Der phylogenetisch alte Ursprung dieser Verhaltensreaktionen und deren positive Selektion im Verlauf der Evolution sind leicht nachvollziehbar: Individuen, die in einer gefährlichen Umwelt furchtsam reagieren, überleben besser. So ist der bei uns als „ängstlich“ diskriminierte Hase in der chinesischen Mythologie das Sinnbild der Langlebigkeit. Oder anders herum: „Die Mutigen sterben zuerst“.

Allerdings können anhaltende Veränderungen oder eine extreme Störung dieser Verhaltensmechanismen zu exzessiven und in Bezug auf die Situation unangemessenen Reaktionen führen, die durch den Betroffenen kaum kontrollierbar sind: zum Beispiel eine andauernde Angst lange nach Ende der eigentlich bedrohlichen Situation, ein Wiedererleben von Erfahrungen mit extremer Angst, oder eine omnipräsente, für den Außenstehenden kaum erklärliche basale Ängstlichkeit. Panikstörung, Phobien, posttraumatische Belastungsstörung und generalisierte Angsterkrankung.

„Now is the age of anxiety“ (W. H. Auden. *The age of anxiety: a baroque eclogue*. Random House, New York 1947). Obwohl die barocke Lyrik von *Wystan Hugh Auden* bereits vor mehr als 60 Jahren mit dem Pulitzer-Preis gewürdigt wurde, ist dessen Kernaussage zu Beginn des 21. Jahrhunderts aktueller denn je: Die Zahl Angsterkrankter ist besorgniserregend, mit einer Wahrscheinlichkeit der Erkrankung im Verlaufe des Lebens von 14-29% (in der Europäischen Union) und einem Krankheitsbeginn zum Teil schon im Alter von 11 Jahren. Damit

zählen Angsterkrankungen nicht nur zu den häufigsten psychischen Störungen, sondern auch zu denjenigen mit frühestem Krankheitsbeginn. Die Krankheit führt zu erheblichen Beeinträchtigungen von Lebensqualität, Lernvermögen, Arbeits- und Berufstätigkeit. Der Erkrankung liegt ein komplexes Wechselspiel aus genetischer Disposition, psycho-sozialen und autobiografischen Spezifika (*Life History*) in Verbindung mit neuropathologischen Veränderungen der „Furchtschaltkreise“ des Gehirns zugrunde. Allerdings bleiben Ätiologie und Pathogenese der Angsterkrankungen in großen Teilen unverstanden, was erhebliche Probleme in der diagnostischen Einordnung und insbesondere in der Entwicklung wirksamer Therapieverfahren mit sich bringt. In der Tat dokumentieren epidemiologische Studien die enorme ökonomische Relevanz der Angsterkrankungen und verweisen auf die aus den Erkrankungen resultierenden Herausforderungen für die Systeme der Gesundheitsfürsorge.

Eine systematische, wissenschaftliche Analyse dieser Emotionen und ihrer pathologischen Alteration erfordert Ansätze der Neurobiologie, Genetik, Psychologie und Psychiatrie, in Verbindung mit einem translationalen Konzept. Dieses sollte einerseits auf die Erfassung von Detailmechanismen mit einer notwendigerweise reduktionistischen Grundanlage zielen; es sollte andererseits in hinreichender Breite translationale Ansätze und konkrete Schlussfolgerungen in Richtung einer Diagnose- und Therapieentwicklung sowie der Erstellung von individuellen Risikoprofilen für die Erkrankungen zulassen. Mit diesem strategischen Ziel wurde der translationale Sonderforschungsbereich „**Furcht, Angst, Angsterkrankungen (SFB-TRR58)“** im Juli 2008 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingerichtet und im Jahre 2012 in die aktuell 2. Förderperiode verlängert (http://sfbtrr58.uni-muenster.de/). Dieser Sonderforschungsbereich vereint Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universitäten und Universitätsklinika aus Münster, Hamburg und Würzburg sowie eine eng kooperierende Gruppe der Universität Mainz. Die Mitglieder bringen ihre Expertise aus Molekularbiologie, Genetik, Neurophysiologie, Verhaltensbiologie, Psychologie, Psychiatrie und der Bildgebung ein. Diese einzigartige Bündelung von Expertise und interdisziplinärer Zusammenarbeit in diesem Forschungsgebiet schafft die Grundlage für eine wissenschaftliche Strategie, in der sich experimentelle Konzepte in tierexperimentellen Studien und Untersuchungen am Menschen gezielt ergänzen. Damit ist die Voraussetzung gegeben, molekulare und systemische Mechanismen von Furcht, Angst und Angsterkrankungen nicht nur inkrementell in Details zu charakterisieren, sondern grundlegende Prinzipien dieser Zustände zu entschlüsseln. Aktuell besteht der SFB-TRR58 aus 19 Teilprojekten, die in drei Bereichen und einem Zentralbereich organisiert sind: (A) Tierexperimentelle Studien, (B) Präklinische Studien, (C) Klinische Translation und Intervention, (Z02) Funktionelle Genomik und Gen *x* Umwelt-Wechselwirkung.

Die wissenschaftliche Strategie zur Durchführung und Weiterentwicklung des Forschungsprogramms des SFB-TRR58 folgt zwei Hauptlinien. Entlang einer Linie fokussieren wir auf ausgewählte Modelle, Mechanismen und Erkrankungen, generieren konvergente Ansätze aus verschiedenen Beschreibungsebenen und gewährleisten damit ein Maximum an Synergieeffekten. Dieser Ansatz ist bewusst reduktionistisch ausgelegt. Entlang einer zweiten strategischen Linie haben wir *screening* Ansätze implementiert, die auf Kandidatengene und „innovative“ Gene für Angsterkrankungen zielen. Nach Identifizierung eines Gens wird dessen Relevanz in einer Art „*proof-of-principle*“ mithilfe der etablierten experimentellen Modelle und Konzepte überprüft, wobei die zuvor erreichte Kenntnis der Detailfunktionen eine entscheidende Voraussetzung zur mechanistischen Erfassung

des genetischen Einflusses und der Gen *x* Umwelt-Beziehung ist. Unsere Ziele sind *(i)* molekulare und zelluläre Komponenten zu integrieren, um deren globale Funktion in einem relevanten synaptischen Netzwerk zu verstehen, *(ii)* die involvierten Hirnregionen und Verhaltenskorrelate zu erfassen, *(iii)* die Einflüsse der Umwelt auf diese Funktionen zu erkennen, und schlussendlich *(iv)* aus den neu gewonnenen Erkenntnissen Schlussfolgerungen für die klinische Praxis abzuleiten.

Diese Sonderausgabe von *Neuroforum* bietet einen Einblick in die einzelnen Forschungsbereiche. *Carsten Wotjak und Hans-Christian Pape* führen kursorisch in die synaptischen Schaltkreise von Furcht, Angst und Furchtextinktion ein, ehe *Norbert Sachser und Klaus-Peter Lesch* die Bedeutung von Gen *x* Umwelt-Interaktionen am Beispiel von Tiermodellen gesteigerten Angst- und Furchtverhaltens erläutern. Anschließend dokumentieren *Evelyn Glotzbach-Schoon, Marta Andreatta, Andreas Mühlberger und Paul Pauli*, wie sich mithilfe virtueller Realität und in enger Anbindung an Tierstudien Modelle für pathologische Angst im Menschen entwickeln lassen. *Katharina Domschke* nimmt abschließend den Faden präklinischer Untersuchungen zu molekularen Grundlagen von Angst und Furcht auf, indem sie das Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bei Angsterkrankungen des Menschen aufzeigt, ein neues Vulnerabilitätsgen vorstellt und dessen Bedeutung für Angsterkrankungen im Systemkontext nachweist.

In die wissenschaftlichen Arbeiten des SFB-TRR58 ist ein Nachwuchskonzept integriert, in das die beteiligten Standorte Hamburg, Münster und Würzburg ihre strukturierten Graduiertenprogramme mit relevanten Themenstellungen und methodischen Ansätzen einbringen. Umgekehrt stellen die Mitglieder des SFB-TRR58 ihre Expertise diesen Programmen zur Verfügung. Darüber hinaus bietet der SFB-TRR58 dem wissenschaftlich interessierten Nachwuchs auf früherer Stufe Möglichkeiten zur Erkundung wissenschaftlicher Arbeit. Dies geschieht beispielsweise im Rahmen von „Schülerlabors“ direkt in den Forschungseinrichtungen oder durch Vorträge der SFB-Mitglieder in Leistungskursen der Biologie.

Insgesamt verknüpft der SFB-TRR58 die Forschung an drei Universitäten zum Thema Furcht/Angst/Angsterkrankungen, leistet einen substanziellen Beitrag zur Profilbildung an den Standorten, generiert wichtige wissenschaftliche Beiträge im Forschungsfeld und leitet Ausbildungs- und Nachwuchsprogramme zur Neurobiologie der Emotion. Gleichzeitig zielt der SFB-TRR58 auf die Heranführung einer „neuen“ Generation von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an das Gebiet der Emotionsforschung und das vertiefte Verständnis der mechanistischen Prinzipien von Furcht und Angst. Aus diesen Ergebnissen erwarten wir langfristig eine Richtungsbestimmung zur signifikanten Verbesserung von Prognose, Diagnose und Therapie der Angsterkrankungen.

Dank gebührt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung unserer wissenschaftlichen Arbeit und allen Mitgliedern des SFB-TRR58, die dieses Verbundprojekt tragen.

Prof. Dr. Hans-Christian Pape

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* kündet. Und weiter spricht man von der *instinktiven Reaktion des Herumrennens, dem fieberhaften Bewegungssturm, von Kopflosigkeit und Nervenverlieren sowie von einer tödlichen Schreckenslähmung, 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.

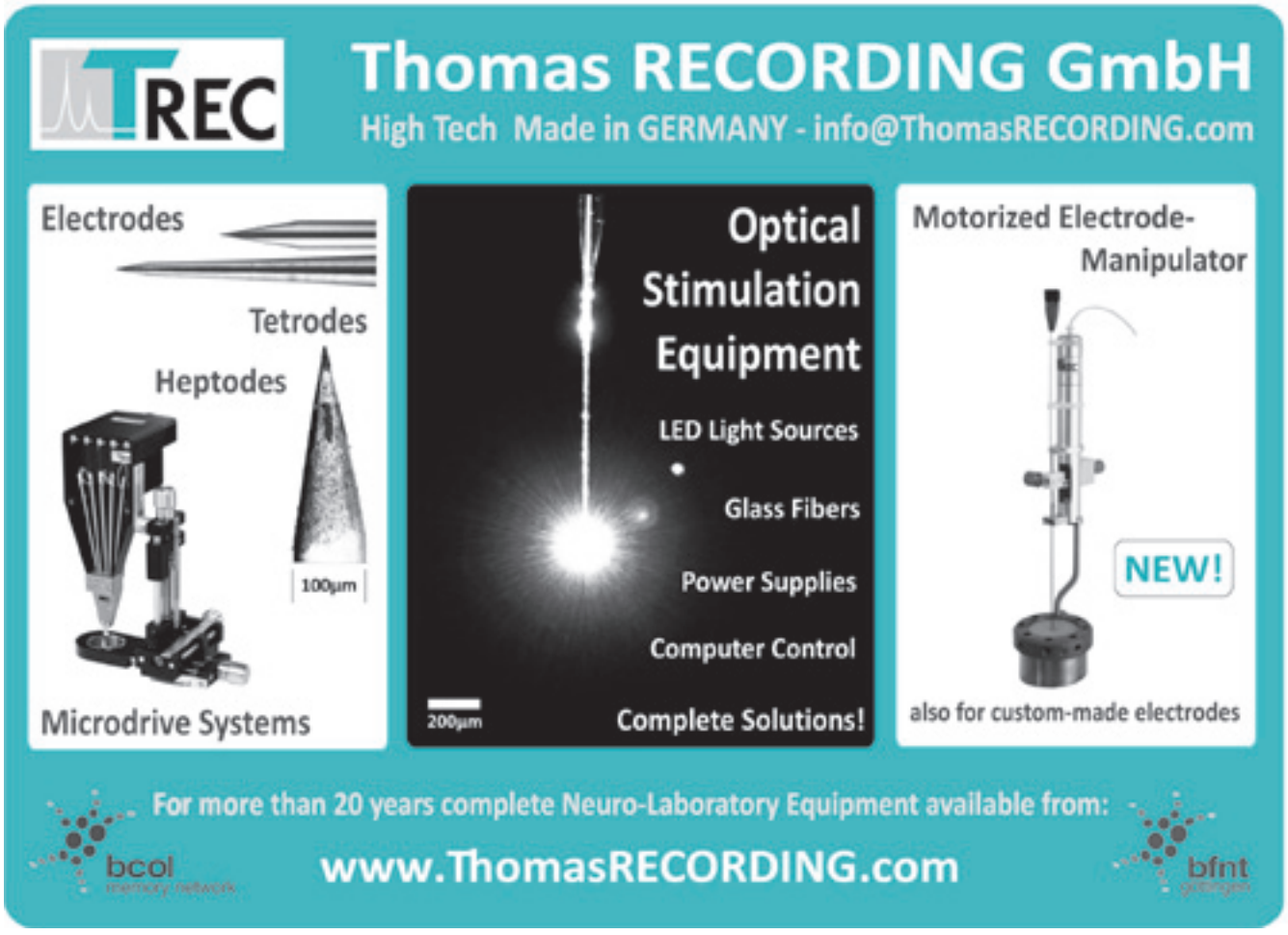
Auch wenn Furchtreaktionen per se reflexiv sind, d.h. durch phylogenetisch und ontogenetisch festgelegte Reaktionsbahnen vermittelt werden, sind wir dennoch keine Marionetten, die sich automatisch von den Fäden, die wir Emotionen nennen, führen lassen. Synaptische Plastizität und die Existenz neuronaler 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

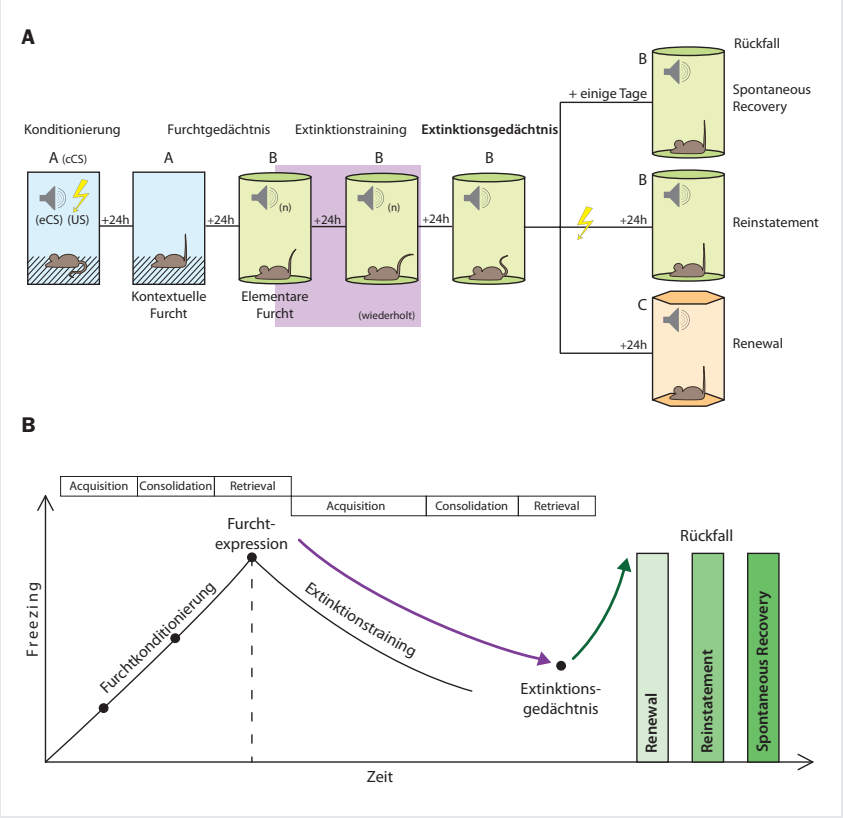
Bei der *Furchtkonditionierung* handelt sich um einen Lern- und Gedächtnisprozess, der auf der klassischen (oder Pawlow´schen) Konditionierung beruht, d.h. einer Stimulus-Stimulus (Reiz-Reiz)-Assoziation. In einem typischen Verhaltensansatz lernt das Versuchstier (und auch der Mensch), ein Tonsignal 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 *Extinktionstraining* bezeichnet (Exkurs 1A). Die Wahl des hierfür eingebürgerten Begriffes „Extinktion“ erweist sich insofern als unglücklich, als das Furchtgedächtnis nur in



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 Umlernen 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

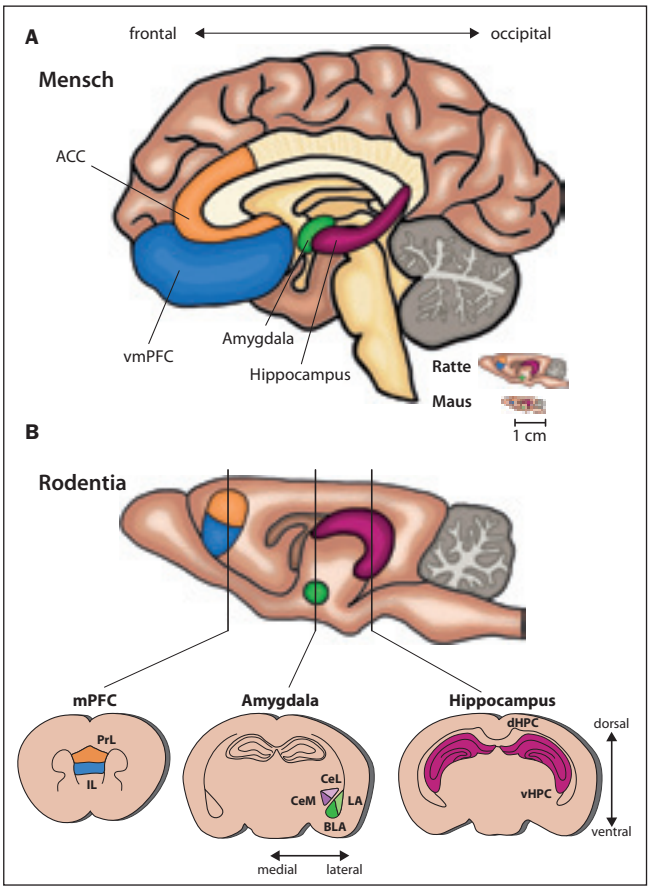


Abb. 1: Hirnanatomische Grundlagen von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion. A) Mit Bereichen des medialen Präfrontalen Kortex (mPFC), der Amygdala und des Hippokampus werden beim Menschen Hirnareale unterschieden, die eine maßgebliche Rolle bei der Regulation der Furchtantwort spielen. B) Da es sich 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 – Zentromedialer 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

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 **i**nter**p**hase **g**ap

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

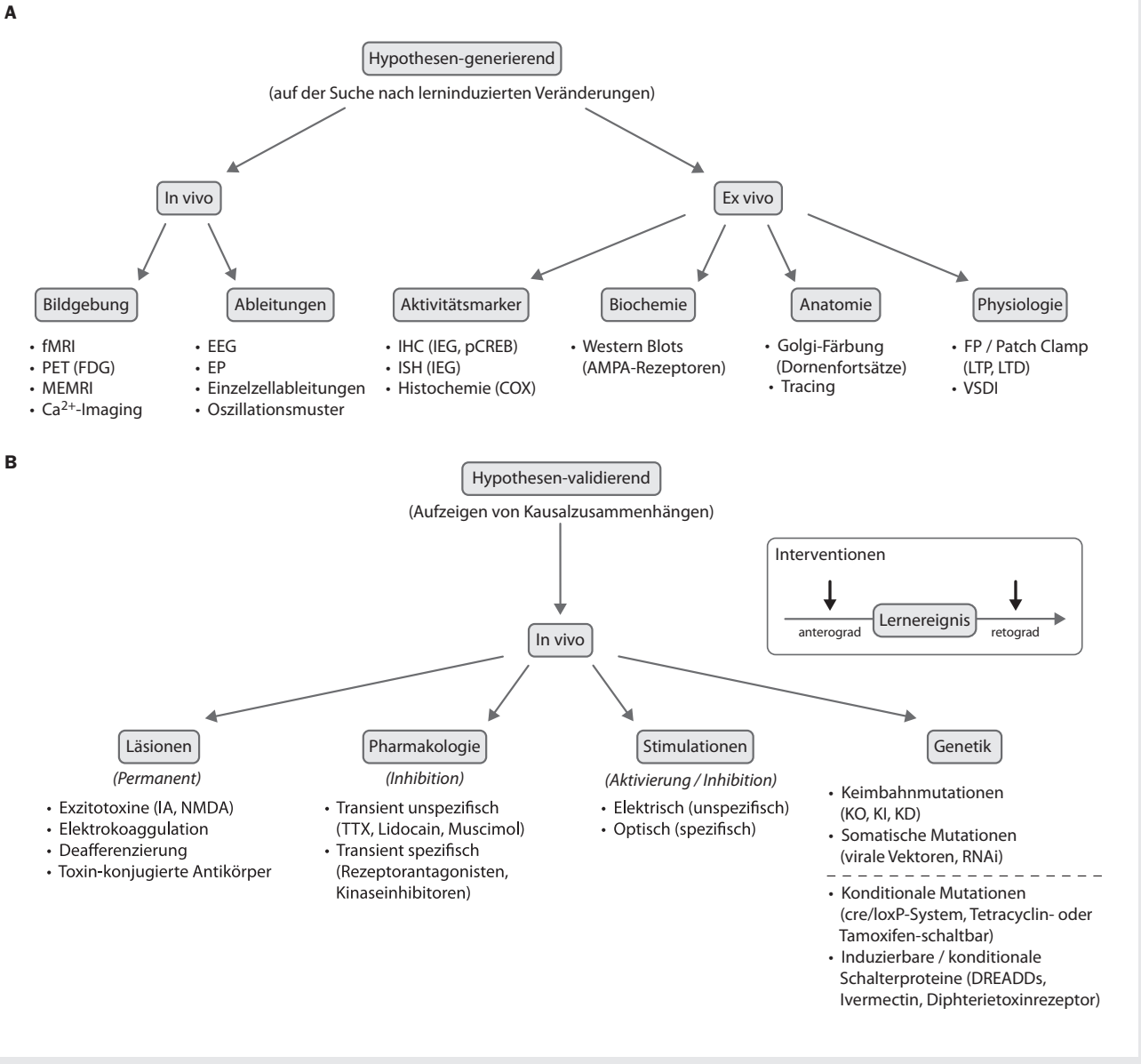
npi electronic GmbH
Phone +49 (0)7141-97302-30; Fax: +49 (0)7141-97302-40
support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com

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 Furchtextinktion 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).



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 Konditionierung*). 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

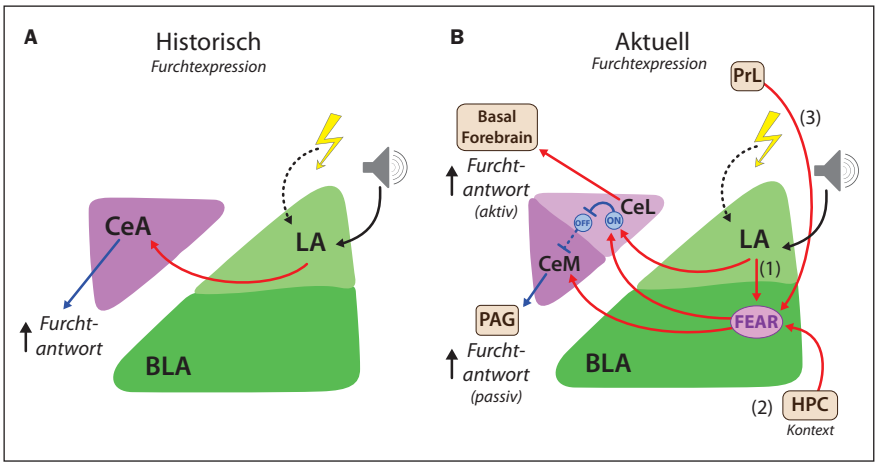
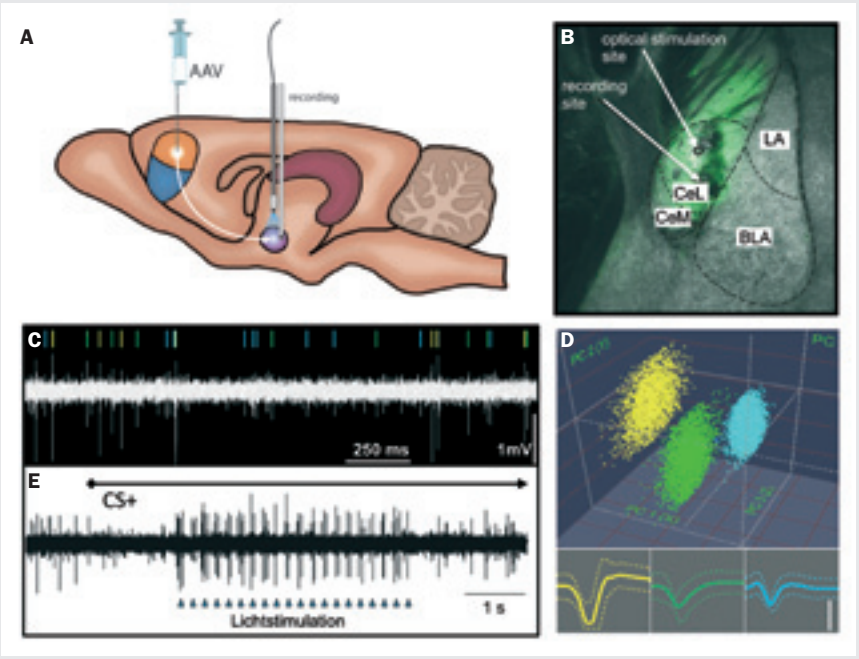


Abb. 2: Schaltkreise des Furchtgedächtnisses. A) Bis vor wenigen Jahren war man vereinfacht davon ausgegangen, dass die Laterale Amygdala (LA) den Ort der Bildung und Abspeicherung der Assoziation zwischen Tonsignal und Fußreiz darstellt. Entsprechend führte die erneute Präsentation des Tons über die 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 differenziellen Regulation aktiver und passiver Furchtreaktionen mittels Einbeziehung des Basalen Vorderhirns bzw. Zentralen Höhlengraus (PAG) und der separaten Kodierung von elementaren (1) und konfigurellen (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)

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 Plasmamembran 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 adenoassoziierter 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 zentrolateralen 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 *konfigurelle 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 Ausgangsstation 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 zwischengelagerte 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 Kodierung 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

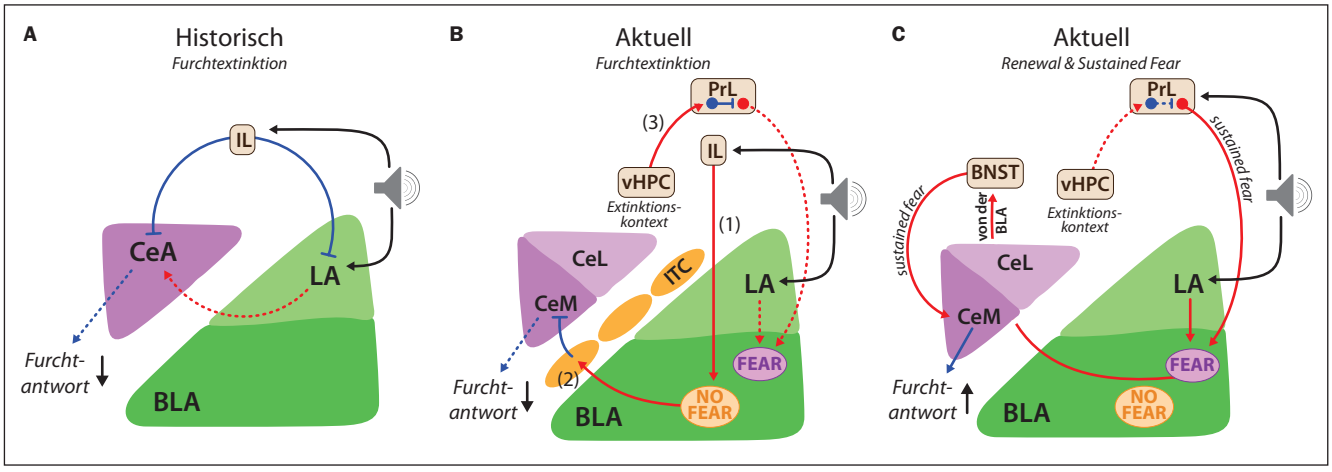


Abb. 3: Schaltkreise der Furchtextinktion. A) Bis vor wenigen Jahren war man vereinfacht davon ausgegangen, dass die Infralimbische Region des Präfrontalen Kortex (IL) nach erfolgreichem Extinktionstraining und bei erneuter Präsentation des Tonsignals die Aktivität der Lateralen Amygdala (LA) und/oder 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 Labortieren gewonnen wurden, auf den Menschen übertragen lassen. Welche neuartigen Therapieansätze ergeben sich aber aus der tierexperimentellen Forschung und welche Indikationen haben sie?

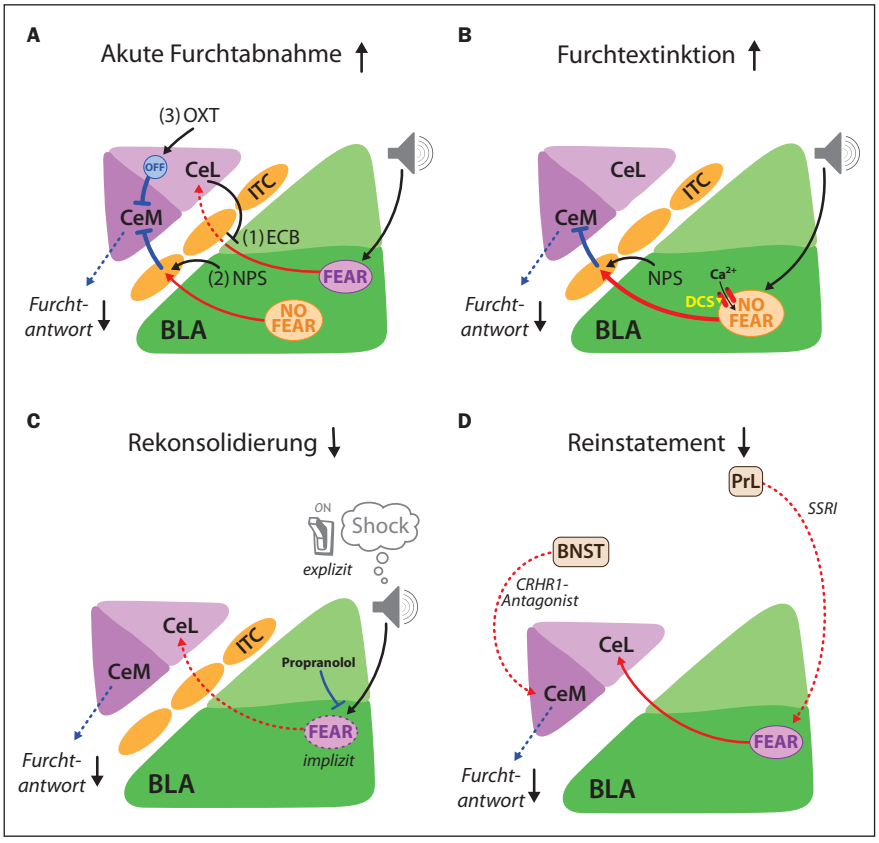


Abbildung 4: Pharmakologische Beeinflussung von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion. A) Die Regulation der synaptischen Freisetzung von Glutamat und GABA führt zu einem beschleunigten Abklingen der Furchtreaktion. Dies kann beispielsweise durch (1) die dämpfende Wirkung von Endocannabinoiden (ECB) in BLA oder CeA, (2) den aktivierenden Einfluss von NPS auf die GABAergen Interneuronen im ITC, oder (3) die Erhöhung der Aktivität inhibitorischer Neuronen 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-Cyloserin (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.

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

Jahre nach Veröffentlichung der tierexperimentellen Daten unter Beweis gestellt (Davis et al. 2006) (s*mart 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 *prälimbische Region des präfrontalen Kortex* (PrL) sowie des Zwischenkerns der Stria terminalis (*Bed Nucleus Stria Terminals*, 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

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 **neuralen 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
Barkhovenallee 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-Aufenthalten 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-Wilhem-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

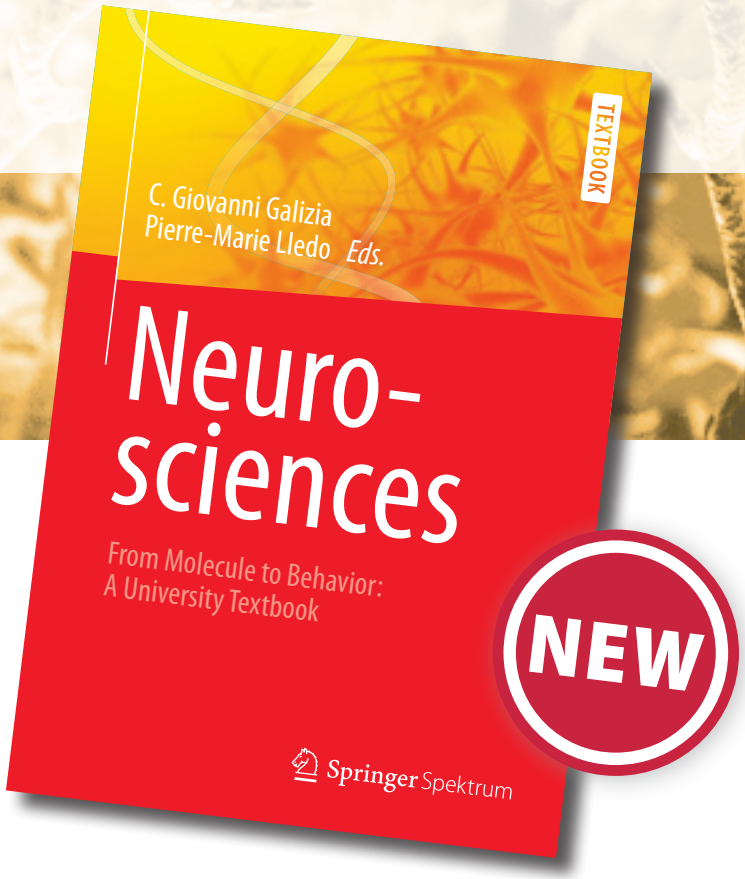
Prof. Dr. Hans-Christian Pape
Institut für Physiologie I
Westfälische Wilhelms-Universität
Robert-Koch-Str. 27A, 48149 Münster
Tel.: +49 251 8355532
Fax: +49 251 8355552
E-Mail: hans-christian.pape@ukmuenster.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

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 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.

Based on the 2nd edn. of the textbook *„Neurowissenschaft"*
by Josef Dudel, Randolf 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

Bei Fragen oder Bestellung wenden Sie sich bitte an ►Springer Customer Service Center GmbH, Haberstr. 7, 69126 Heidelberg ►Telefon: +49 (0) 6221-345-4301 ►Fax: +49 (0) 6221-345-4229 ►Email: orders-hd-individuals@springer.com ►€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt; € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise für sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. ►Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

Das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst

Norbert Sachser und Klaus-Peter Lesch

Zusammenfassung
Individuelle Unterschiede im Furcht- und Angstniveau entwickeln sich bei Mensch und Tier im Laufe der Lebensgeschichte, wobei sowohl genetische als auch Umweltfaktoren an der spezifischen Ausprägung dieser Emotionen beteiligt sind. Bezüglich der Umwelt können belastende Lebensereignisse während der Schwangerschaft der Mutter, wie auch negative Erfahrungen während der Kindheit zu verstärkter Ängstlichkeit im späteren Leben führen. Aus klinischer Sicht ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Angsterkrankungen dann erhöht. Interessanterweise behalten die Angstschaltkreise im Zentralnervensystem ihre Plastizität bis ins Erwachsenenalter. Entsprechend ist das Angstniveau auch in späteren Phasen des Lebens durch Erfahrungen modifizierbar. Welche Auswirkungen negative Lebensereignisse auf die Entwicklung des Angstphänotyps haben, wird allerdings maßgeblich durch die genetische Disposition des Individuums bestimmt. Besonders gut sind diese Zusammenhänge am Beispiel eines Polymorphismus untersucht, der die Funktion des Serotonintransporter-Gens moduliert. Deshalb fokussiert dieser Übersichtsartikel auf dieses Kandidatengen, um das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst zu erhellen.

Abstract
The interplay of genotype and environment in the development of fear and anxiety. Individual differences in fear, anxiety and in the etiology of anxiety disorders develop during ontogeny. They are due to both, genetic and environmental factors. Concerning the role of the environment the organism is most susceptible to external influences during early development. Accordingly, stressors that impinge on the maternal organism during pregnancy evoke high levels of anxiety in the offspring later in life, as does an adverse early postnatal environment. However, anxiety-related circuits in the CNS retain their plasticity in adulthood, that is, levels of anxiety can be modified by experience also later in life. Notably, the effects of external stressors on the individual's level of anxiety are modulated by genotype. Such genotype-by-environment interactions are particularly well studied concerning a polymorphism that modulates the function of the serotonin-transporter-gene. Thus, this review focusses on this candidate gene to elucidate the interplay of genotype and environment in the development of fear and anxiety.

Keywords: fear; anxiety; anxiety disorder; serotonin-transporter-genotype; gene-by-environment interaction

Einleitung

Furcht, das Gefühl der konkreten Bedrohung zum Beispiel durch einen Konkurrenten, und Angst, das diffuse Unbehagen in einer bedrohlich empfundenen Situation, stellen stammesgeschichtlich alte Merkmale dar, die bereits bei allen Säugetieren, wenn nicht sogar allen Wirbeltieren vorhanden sind. Aus unserer menschlichen Sicht bewerten wir diese Emotionen in der Regel als negativ. Allerdings ist es leicht verständlich, warum sie im Laufe der Evolution entstanden und positiv selektiert wurden: Individuen, die in einer gefährlichen Umwelt furchtsam und ängstlich waren, haben besser überlebt und damit auch Kopien ihrer Gene mit höherer Effizienz in die nächste Generation weitergegeben als Artgenossen, die über diese Emotionen nicht verfügten.

Bei Mensch und Tier unterscheiden sich die Mitglieder jeder Population signifikant bezüglich ihrer basalen Ängstlichkeit, welche die Stärke der Furcht- und Angstreaktionen moduliert. So gibt es Individuen mit niedriger, mittlerer und hoher Ängstlichkeit. Im Extremfall können insbesondere beim Menschen diese Emotionen trotz Abwesenheit einer objektiven Bedrohung so stark ausgeprägt sein, dass Leidensdruck besteht und eine Angsterkrankung diagnostiziert werden kann. Das individuelle Angstniveau entwickelt sich im Laufe der Lebensgeschichte, wobei sowohl genetische als auch Umweltfaktoren an der spezifischen Ausprägung beteiligt sind (Gross und Hen 2004).

Was die Rolle der Umwelt betrifft, scheint der Organismus besonders in den frühen Phasen seiner Entwicklung für äußere Einflüsse empfänglich zu sein, das heißt: während der pränatalen und frühen postnatalen Phase, wenn die neuronalen Schaltkreise des Gehirns noch weitgehend plastisch sind. Tatsächlich zeigen Untersuchungen an Mensch und Tier eine deutlich erhöhte Ängstlichkeit bei Nachkommen, deren Mütter während der Schwangerschaft beziehungsweise Trächtigkeit einer starken Belastung ausgesetzt waren. Auch negative Erfahrungen während der frühen Kindheit, wie Isolation, fehlende Zuwendung oder Missbrauch, korrelieren signifikant mit erhöhter Furcht und Angst sowie dem Auftreten von Angsterkrankungen im Erwachsenenalter. Deshalb konzentrierten sich die meisten Untersuchungen bisher auf die frühen Phasen der Entwicklung. Allerdings scheinen die Angstschaltkreise im Zentralnervensystem, die den präfrontalen Kortex und Teile des limbischen Systems wie den Hippocampus und die Amygdala beinhalten (vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe), ihre Plastizität bis ins Erwachsenenalter beizubehalten. Entsprechend ist bei Mensch und Tier das Angstniveau auch in späteren Phasen des Lebens modifizierbar. Dies zeigt sich beispielsweise in der Wirksamkeit von Psychopharmaka und Psychotherapien.

Bezüglich der genetischen Grundlagen des Angstverhaltens sowie der Entstehung von Angsterkrankungen sind in den letzten Jahren eine Reihe von sogenannten Kandidatengenen beschrieben worden (vgl. Domschke in dieser Ausgabe). So existieren beispielsweise verschiedene Varianten des Serotonintransporter- sowie Tryptophanhydroxylase-2-, des Monoaminoxidase-A- oder des Katechol-O-Methyltransferase-Gens, letztere kodieren für Enzyme mit wichtigen Funktionen im Neurotransmitter-Haushalt des Gehirns. Die Träger bestimmter Varianten dieser Gene weisen beim Menschen ein erhöhtes Risiko auf,

Angsterkrankungen zu entwickeln. Entsprechend führt die gentechnische Manipulation dieser Gene bei Nagetieren zu einer voraussagbaren Veränderung ihres angstähnlichen Verhaltens.

Das komplexe Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und Umwelteinflüssen während unterschiedlicher Phasen der Entwicklung für die Ausbildung des Angstphänotyps ist besonders gut für den Serotonintransporter-Genotyp verstanden (vgl. Domschke in dieser Ausgabe). Im Folgenden soll deshalb anhand dieses Beispiels gezeigt werden, wie Furcht und Angst im Laufe der Lebensgeschichte durch Gen-Umwelt-Interaktionen ausgeformt werden. Außerdem wird diskutiert, wie sich aus einem an sich adaptiven Angstniveau eine Angsterkrankung entwickeln kann. Abschließend wird dargestellt, welche drängenden, offenen Forschungsfragen bezüglich des Zusammenhangs von Lebensgeschichte und Angstphänotyp bestehen. Für eine tiefergehende Behandlung des Zusammenspiels von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst im Laufe der Lebensgeschichte siehe beispielsweise die zusammenfassenden Artikel von Gross und Hen 2004, Canli und Lesch 2007, Heiming und Sachser 2010 sowie Sachser et al. 2011. Eine Einführung in die neuropsychologischen Aspekte (Glotzbach-Schoon et al.) und genetischen Grundlagen der Angst (Domschke) sowie eine Übersicht über die neuronalen Schaltkreise des Furchtgedächtnisses (Wotjak und Pape) finden sich in dieser Ausgabe.

Serotonintransporter-Genotyp und Angstphänotyp

Serotonin fungiert im Zentralnervensystem als Neurotransmitter und ist ganz wesentlich an der Steuerung von Verhalten und Emotionen beteiligt. Ein Schlüsselelement der Serotonin-vermittelten Signalübertragung stellt der Serotonintransporter (SERT; häufig wird auch die Abkürzung 5-HTT verwandt) dar. Dieses Protein transportiert das in den synaptischen Spalt abgegebene Serotonin zurück in die präsynaptische Nervenzelle und beendet damit die Signalübertragung. Anschließend wird das Serotonin wiederverwertet und steht für eine erneute Ausschüttung zur Verfügung (Canli und Lesch 2007; siehe Abbildung 1).

Im Jahre 1996 beschrieben Klaus-Peter Lesch und Kollegen beim Menschen unterschiedliche Varianten des SERT-Gens (Lesch et al. 1996). Demnach existiert ein Repeatlängen-Polymorphismus in der

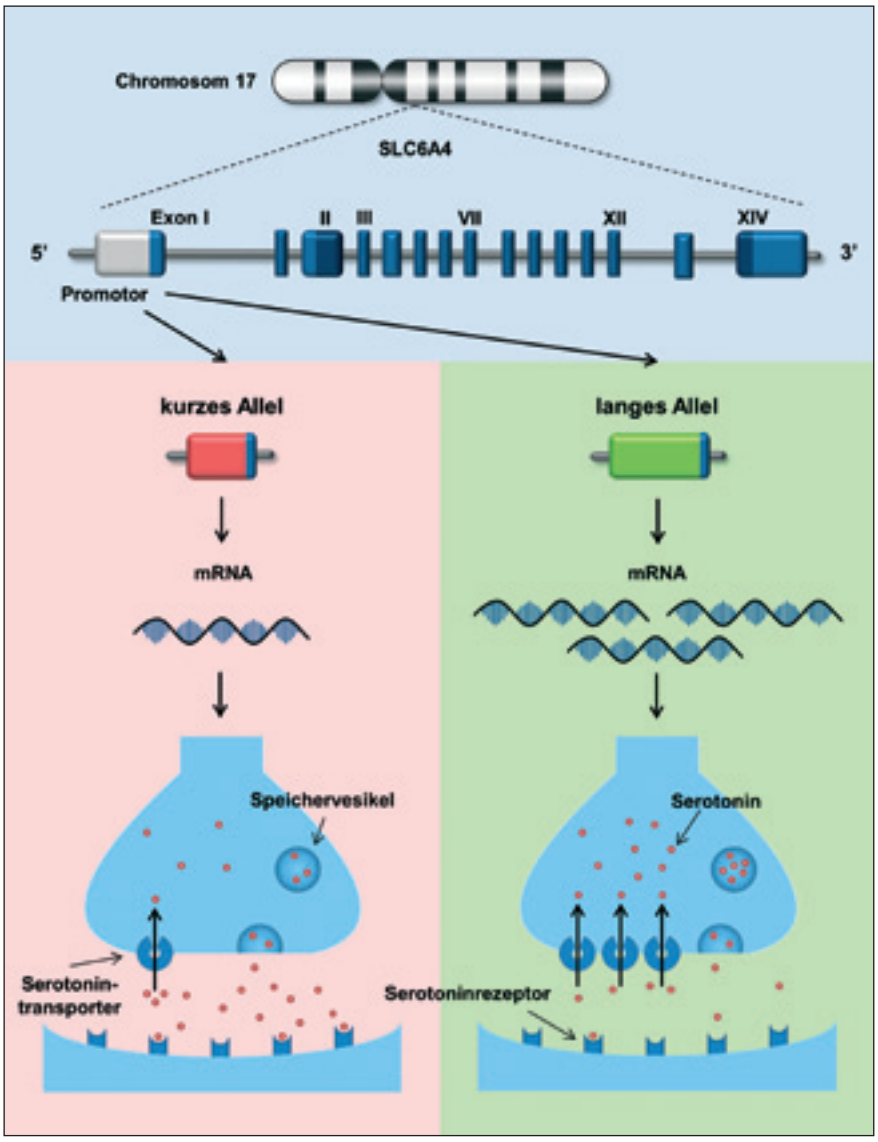


Abb. 1: Serotonintransporter (SERT) Polymorphismus. Das SERT-Gen (SLC6A4) befindet sich beim Menschen auf Chromosom 17. Das kurze Allel (rot) des Repeat-Polymorphismus in der Promotorregion geht im Vergleich zu dem langen Allel (grün) mit einer reduzierten Synthese von SERT mRNA und Protein einher, was wiederum in einer erhöhten Konzentration an Serotonin im synaptischen Spalt resultiert. Träger eines oder zweier kurzer Allele weisen ein höheres Maß an basaler Ängstlichkeit auf und entwickeln nach belastenden Lebenserfahrungen häufiger eine emotionale Störung bis hin zur Depression.

Promotorregion, sodass Personen Träger zweier kurzer Allele, zweier langer Allele oder eines kurzen und eines langen Allels sein können. Das kurze Allel geht mit einer reduzierten Synthese von SERT einher. Träger eines oder zweier kurzer Allele weisen ein höheres Maß an basaler Ängstlichkeit auf als Träger zweier langer Allele. Interessanterweise findet sich ein entsprechender Gen-Polymorphismus auch in Populationen von Rhesusaffen und auch hier sind die Träger des kurzen Allels ängstlicher als Tiere mit langen Allelen.

Im Jahre 1998 wurde eine sogenannte SERT-Knockout-Maus mithilfe gentechnischer Verfahren hergestellt, bei der beide Allele des SERT-Gens inaktiviert sind (Bengel et al. 1998) und diese Tiere dann entsprechend kein SERT-Protein besitzen. Wird eine solche homozygote SERT-Knockout-Maus mit Artgenossen gepaart, die zwei intakte Allele des SERT-Gens besitzen (sogenannte Wildtyp-Mäuse), so resultieren heterozygote SERT-Knockout-Mäuse, die ein intaktes und ein inaktiviertes Allel aufweisen. Biochemische Untersu-

chungen zeigten, dass die heterozygoten SERT-Knockout-Mäuse tatsächlich eine etwa 50% reduzierte und die homozygoten SERT-Knockout-Mäuse keinerlei SERT-Biosynthese aufwiesen. Die umfangreiche verhaltensbiologische Charakterisierung von Mäusen der drei verschiedenen Genotypen erbrachte deutliche Unterschiede, insbesondere im angstähnlichen Verhalten (z.B. Jansen et al. 2010), wobei die homozygoten SERT-Knockout-Mäuse den höchsten und die Wildtyp-Tiere den geringsten Grad an Ängstlichkeit aufwiesen. Die heterozygoten Mäuse zeigten häufig ein intermediäres Muster. Damit stand ein ausgezeichnetes Mausmodell zur Verfügung, um die Auswirkungen einer verringerten oder fehlenden Produktion von SERT auf das Verhalten und die zugrunde liegenden neuronalen und molekularen Mechanismen zu analysieren.

Das Zusammenspiel von SERT-Genotyp und Umwelt während früher Phasen der Entwicklung bei der Ausbildung des Angstphänotyps

Im Jahre 2003 veröffentlichten Avshalom Caspi und Kollegen deutliche Hinweise auf ein Zusammenspiel von SERT-Genotyp und belastenden Lebenserfahrungen bei der Entstehung depressiver Erkrankungen (Caspi et al. 2003). Träger von mindestens einem kurzen SERT- Allel zeigten im späteren Leben mehr depressive Symptome und wurden häufiger als depressiv und suizidgefährdet diagnostiziert als Kontrollpersonen mit zwei langen Allelen. Dieser Effekt zeigt sich besonders deutlich, wenn die Personen in den Jahren zuvor mehrere gravierende Stresserfahrungen beispielsweise am Arbeitsplatz, in ihrer Beziehung, oder bezüglich ihrer finanziellen Situation gemacht hatten (siehe auch: Collier et al. 1996). Diese epidemiologische Untersuchung trug ganz wesentlich zur Entwicklung einer hoch aktuellen Hypothese bei: Die Art und Weise wie Individuen auf Stressoren aus der Umwelt reagieren, hängt maßgeblich von ihrem Genotyp ab. Das hieße also: Emotionale Zustände und psychische Erkrankungen können aus Gen-Umwelt-Interaktionen resultieren.

Mittlerweile liegt eine ganze Reihe von vergleichenden Untersuchungen insbesondere am Menschen, an Rhesusaffen und an SERT-Knockout-Mäusen vor, die kaum einen Zweifel daran lassen: Das Zusammenspiel von SERT-Genotyp und negativen Erfahrungen während früher Phasen der Entwicklung beeinflusst signifikant den Angstphänotyp im Erwachsenenalter. So wurden beispielsweise SERT-Knockout-Mäuse während der Trächtigkeit und Säugephase entweder in einer gefährlichen oder in einer sicheren Umwelt gehalten (Heiming und Sachser 2010). Die gefährliche Umwelt wurde simuliert, indem in regelmäßigen Abständen die Einstreu unbekannter Mäusemännchen in das Gehege eingebracht wurde. Denn aus verhaltensökologischen Untersuchungen war bekannt, dass die Kindestötung durch unbekannte Männchen eine wesentliche Gefahr für die neugeborenen Mäuse darstellt. Eine sichere Umwelt wurde entsprechend durch die Gabe von neutraler Streu simuliert. Hatten die Mütter während der Trächtigkeit und Säugephase in einer gefährlichen Umwelt gelebt, so war das angstähnliche Verhalten ihrer Nachkommen stärker ausgeprägt als das der Mäuse, die in einer sicheren Umwelt aufgewachsen waren. Interessanterweise wurde dieser Effekt ganz entscheidend durch den SERT-Genotyp der Nachkommen moduliert: Waren beide SERT-Allele inaktiviert, so zeigten die Tiere ein wesentlich höheres Maß an angstähnlichem Verhalten als wenn ein oder beide Allele intakt waren. Hatten die Mütter in einer sicheren Umwelt gelebt, so unterschieden sich Nachkommen mit

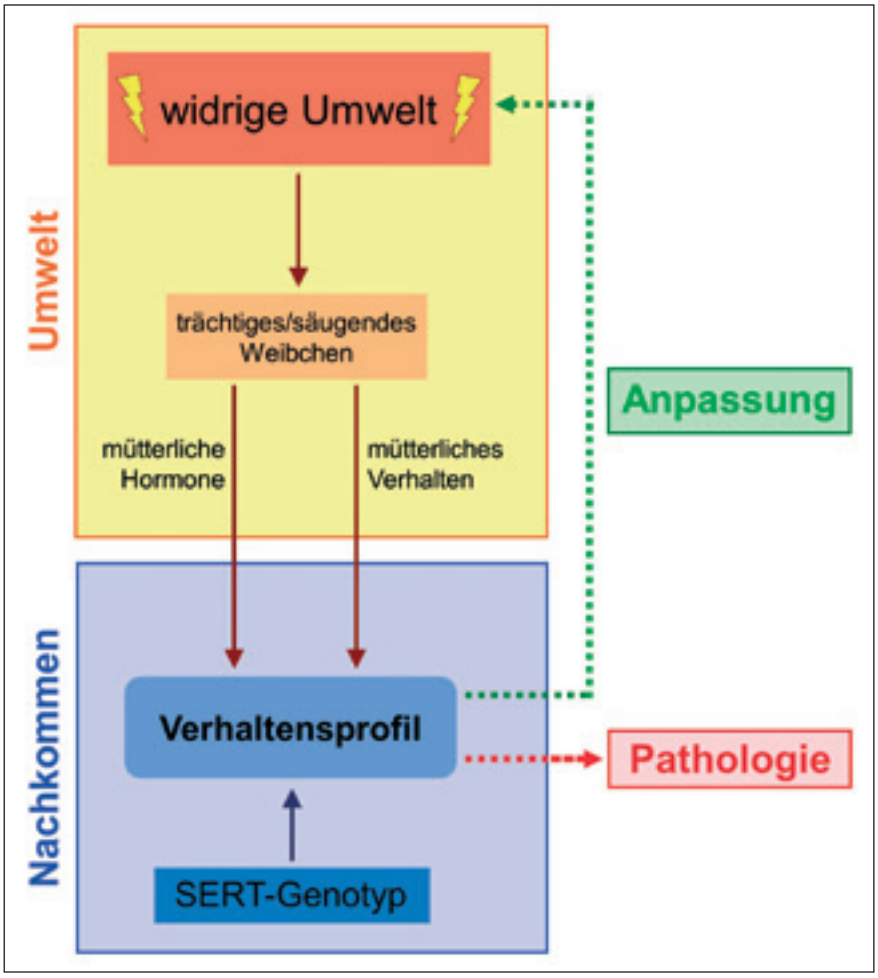


Abb. 2: Der Einfluss einer widrigen Umwelt während früher Phasen der Entwicklung und des SERT-Genotyps auf das Verhaltensprofil der Nachkommen. Wirkt eine widrige Umwelt während der Trächtigkeit und Laktation auf den mütterlichen Organismus ein, so kommt es zu einer Veränderung der mütterlichen Hormone und des mütterlichen Verhaltens. Auf diese Weise werden die Gehirnentwicklung der Nachkommen und damit auch deren späteres Verhalten geformt. Im Prinzip kommt es so zur Anpassung der Nachkommen an die widrigen Bedingungen, unter denen die Mutter lebt. Allerdings wird dieser Prozess durch den SERT-Genotyp der Nachkommen moduliert. Geht der SERT-Genotyp mit einer reduzierten Produktion von SERT-Protein einher, so kann das Zusammenspiel von Genotyp und widriger Umwelt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Angsterkrankung deutlich erhöhen (modifiziert nach Sachser et al. 2011 mit Genehmigung von Elsevier).

unterschiedlichem SERT-Genotyp kaum bezüglich ihres Verhaltens.

Wie kann eine widrige Umwelt, in der die Mutter während der Trächtigkeit und Laktation lebt, das Verhalten der Nachkommen beeinflussen? Während der Schwangerschaft/Trächtigkeit wirken Stressoren aus der Umwelt auf den mütterlichen Organismus ein und können zu einer veränderten Ausschüttung von Hormonen führen, insbesondere von Glukokortikoiden (z.B. Kortisol), Katecholaminen (z.B. Adrenalin) und Sexualsteroiden (z.B. Testosteron). Diese Hormone passieren – zumindest teilweise – die Plazenta, gelangen in den Blutkreislauf des Fötus und beeinflussen das sich entwickelnde Zentralnervensystem (Sachser et al. 2011; siehe Abbildung 2). So führt beispielsweise bei trächtigen Mäuseweibchen die Gabe von Streu unbekannter Männchen zu einem akuten Anstieg von Stresshormonen (Glukokortikoiden). Andere Studien zeigen: Ist der Fötus hohen Konzentrationen von Glukokortikoiden ausgesetzt, so wird die Ausbildung von Rezeptoren für diese Stresshormone in der Amygdala dauerhaft beeinflusst, was bei Nagetieren mit einem ausgeprägten Angstphänotyp einhergeht.

Während der pränatalen Phase werden die Auswirkungen einer widrigen Umwelt also vor allem durch mütterliche Hormone vermittelt. Während der Säugephase sind die Anwesenheit und das Verhalten von Artgenossen von ausschlaggebender Bedeutung. Dies betrifft insbesondere die Mutter, aber auch, je nach untersuchter Spezies, den Vater, die Geschwister oder die gesamte soziale Gruppe. So weisen zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und Intensität des mütterlichen Fürsorgeverhaltens einerseits und dem Verhaltensprofil, der Ängstlichkeit und der Stressreaktivität der Nachkommen im Erwachsenenalter andererseits nach. Dabei ist das mütterliche Verhalten wiederum von der Umwelt abhängig, in der die Individuen leben. Ziehen die Mäuseweibchen ihre Nachkommen in einer gefährlichen Umwelt auf, so kommt es zu einer drastischen Verringerung des Fürsorgeverhaltens im Vergleich zu Müttern, die mit ihrem Nachwuchs in einer sicheren Umwelt leben (Sachser et al. 2011).

Zusammengefasst besteht also eine kausale Beziehung zwischen der Umwelt, in der die Mutter während der Trächtigkeit und Säugephase lebt, und dem Ängstlichkeitsprofil ihrer Nachkommen im Erwachsenenalter. Dabei führt das Einwirken von Stressoren auf den mütterlichen Organismus zu einer erhöhten Ängstlichkeit bei den Nachkommen. Eine solche Erhöhung der Ängstlichkeit sollte aber nicht per se als Verhaltensbeeinträchtigung, -störung oder gar -pathologie angesehen werden. Alternativ und in Einklang mit neueren evolutionsbiologischen Vorstellungen könnte es sich auch um sogenannte „adaptive maternale Effekte“ handeln. Das heißt: Mütter beeinflussen über hormonelle Mechanismen und Verhaltensweisen das Verhaltensprofil ihrer Nachkommen so, dass diese möglichst gut an die vorherrschenden (oder vorhersagbaren) Umweltbedingungen angepasst sind (siehe Abbildung 2). So könnte es beispielsweise in einer gefährlichen Umwelt für das Überleben tatsächlich von Vorteil sein, sich weniger mutig und dafür etwas ängstlicher zu verhalten (Sachser et al. 2011).

Wenn es sich bei der erhöhten Ängstlichkeit der Nachkommen, hervorgerufen durch eine widrige Umwelt in frühen Phasen der Entwicklung, um eine stammesgeschichtlich alte Anpassung handelt, dann stellt sich die Frage, unter welchen Bedingungen sich aus diesem im Prinzip adaptiven und sinnvollen Prozess für bestimmte Individuen eine Verhaltensstörung bzw. Erkrankung entwickeln kann. Eine Antwort, die auf einer Vielzahl an mittlerweile durchgeführten Untersuchungen am Menschen, an Rhesusaffen sowie an SERT-Knockout-Mäusen und -Ratten basiert, lautet: Wenn eine widrige Umwelt in frühen Phasen der Entwicklung auf Individuen eines Genotyps einwirkt, der mit einer verringerten Expression von SERT verbunden ist (Lesch 2011; siehe Abbildung 2).

Das Zusammenspiel von SERT-Genotyp und sozialen Erfahrungen im Erwachsenenalter bei der Ausbildung des Angstphänotyps

Der überwiegende Teil der Untersuchungen des Einflusses der Umwelt auf den Angstphänotyp konzentrierte sich bisher auf die frühen Phasen der Entwicklung. Studien an Nagetieren zeigen aber bereits seit Langem: Erfahrungen können auch im Erwachsenenalter deutliche Auswirkungen auf das Angstniveau haben. So führt das Leben in einer räumlich angereicherten Umwelt mit vielen Versteck-, Kletter- und Erkundungsmöglichkeiten zu einem Absenken der Ängstlichkeit. Die Erfahrung, ein Verlierer in einer aggressiven Auseinandersetzung zu sein, ist hingegen mit einer Zunahme des angstähnlichen Verhaltens verbunden.

Aufbauend auf diesen Befunden wurde kürzlich mithilfe des SERT-Knockout-Mausmodells überprüft, ob die Veränderung des Ängstlichkeitsprofils durch soziale Erfahrungen auch im Erwachsenenalter durch den SERT-Genotyp moduliert werden kann (Jansen et al. 2010). In dieser Untersuchung machten erwachsene Männchen aller drei SERT-Genotypen – mit zwei intakten Allelen, mit einem oder keinem intakten Allel – bei kurzfristigen Zusammentreffen mit Artgenossen entweder die Erfahrung, ein Gewinner oder ein Verlierer zu sein. Überraschenderweise führte sowohl die Gewinner- als auch die Verliererfahrung zu einer Zunahme des angstähnlichen Verhaltens. Während sich bei den Gewinnern Individuen der drei Genotypen jedoch nicht bezüglich ihres Angstniveaus unterschieden, kam es bei den Verlierern zu einer deutlichen Differenzierung: Die SERT-Knockout-Mäuse mit zwei inaktivierten Allelen waren signifikant ängstlicher als Mäuse der beiden anderen Genotypen. Wie in frühen Phasen der Entwicklung wird demnach auch im Erwachsenenalter die Art und Weise, wie Individuen auf Stressoren reagieren, maßgeblich von ihrem SERT-Genotyp beeinflusst.

Diese Erkenntnis konnte in Pawlow‘schen Furchtkonditionierungsexperimenten bestätigt werden (Narayanan et al. 2011; vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Bereits bevor die Mäuse eine Verliererfahrung gemacht hatten, unterschieden sich die drei SERT-Genotypen deutlich in Aspekten ihrer Furchtextinktion (genauer: dem Abruf ‚*retrieval*‘ des Extinktionsgedächtnisses; vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe), das heißt: Individuen mit zwei inaktivierten SERT-Allelen lernten wesentlich schlechter als Artgenossen mit ein oder zwei intakten Allelen, dass ein Ort, an dem sie zuvor einem Stressor ausgesetzt waren, nun sicher ist. Die vorherige Erfahrung, ein Verlierer zu sein, führte bei allen drei Genotypen zu einer Verschlechterung des Extinktionslernens. Aber wiederum war dieser Effekt SERT-Genotyp abhängig: Individuen mit zwei intakten SERT-Allelen lernten schneller und nachhaltiger, dass der zuvor gefährliche Ort nun sicher ist als Artgenossen mit zwei inaktivierten SERT-Allelen. Mäuse mit einem intakten und einem inaktivierten SERT-Allel verhielten sich intermediär.

Zugrundeliegende Mechanismen

Es stellt sich die Frage, warum Individuen, die in frühen Phasen der Entwicklung und/oder im Erwachsenenalter belastenden Umweltbedingungen ausgesetzt waren,

ein höheres Risiko für Angsterkrankungen aufweisen, wenn sie aufgrund ihres Genotyps eine verminderte Zahl von SERT-Proteinen besitzen. Momentan werden vor allem drei Faktoren diskutiert (Heiming und Sachser 2010):

Erstens ist eine reduzierte Menge an SERT-Proteinen bei Mensch und Tier mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber Stressoren aus der Umwelt verbunden. Diese zeigt sich beispielsweise in stärkeren hormonellen Stressreaktionen auf denselben Stimulus hin oder in einer stärkeren neuronalen Aktivität der Amygdala als Antwort auf Furcht auslösende Reize.

Zweitens hat eine reduzierte Anzahl an SERT-Proteinen signifikante Auswirkungen auf das Furchtgedächtnis: Durch das beeinträchtigte Auslöschen von negativen Ereignissen könnte es leichter zur Ausbildung von dauerhaften Furcht-Assoziationen kommen. Für diese These spricht, dass eine lebenslang reduzierte SERT-Expression mit einer veränderten neuronalen Morphologie (z.B. Dichte von Dendriten und dendritischer Dornfortsätze) in genau den Schlüsselregionen der kortiko-limbischen Schaltkreise einhergeht, die für die Verarbeitung von Emotionen, wie Furcht und Angst, verantwortlich sind (z.B. präfrontaler Kortex, spezifische Kerngebiete der Amygdala) (Nietzer et al. 2011; vgl. Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Ferner spiegelt sich das für ein bestimmtes Individuum typische Extinktionslernen, welches durch den SERT-Genotyp und die negativen Erfahrungen während der Lebensgeschichte entstanden ist, direkt in der Synchronisation von oszillierenden Hirnströmen zwischen der Amygdala und dem präfrontalen Kortex wieder (Narayanan et al. 2011). (Genau genommen handelt es sich bei diesen Hirnströmen um Theta-Wellen, die ein neuronales Kommunikationselement zwischen verschiedenen Hirnstrukturen darstellen. Hierbei korreliert ein höheres Maß an Synchronisation mit einem verschlechterten Extinktionslernen.)

Drittens gibt es zunehmend Hinweise, dass eine reduzierte SERT-Expression mit einer beeinträchtigten Fähigkeit einhergeht, sich aktiv mit Stressoren auseinanderzusetzen. Dieses Defizit kann dazu führen, dass sich die Individuen der belastenden Situation länger passiv aussetzen als es nötig wäre. Zusammengefasst könnte die kombinierte Wirkung dieser drei Faktoren erklären, warum Genotypen mit einer reduzierten SERT-Expression einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, unter widrigen Umweltbedingungen Angsterkrankungen zu entwickeln.

Lebensgeschichte und Angstphänotyp: aktuelle Forschungsfragen

Traditionell wurde angenommen, dass vor allem negative Erfahrungen in *frühen* Phasen der Entwicklung das Risiko erhöhen, im Erwachsenenalter Angsterkrankungen zu entwickeln. Im Laufe der Jahre wurde diese Perspektive erweitert, und es wurden auch Umwelteinflüsse in *späteren* Phasen des Lebens mit in den Blick genommen. So postuliert die Double-Hit-Hypothese, dass die kombinierte Wirkung von einem frühen („*first hit*“) und einem späteren negativen Lebensereignis („*second hit*“), beispielsweise während der Adoleszenz, die Anfälligkeit für psychische Erkrankungen erhöht. Die Allostatic-Load-Hypothese geht noch einen Schritt weiter und betrachtet die Akkumulierung von negativen Ereignissen über die gesamte Lebensgeschichte als den wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von Krankheiten. All diesen Hypothesen liegt eine gemeinsame Annahme zugrunde: Je mehr negative Lebensereignisse, desto höher ist das Risiko, eine Psychopathologie zu entwickeln.

Kürzlich wurde jedoch eine alternative Sichtweise vorgeschlagen: Die Anfälligkeit für Krankheiten soll dann am höchsten sein, wenn eine Diskrepanz besteht zwischen der Umwelt, in der das Individuum in frühen Phasen der Entwicklung „geprägt“ beziehungsweise „programmiert“ wurde und der Situation, in der es sich im späteren Leben wiederfindet. Entsprechend dieser Match-Mismatch-Hypothese wird das Risiko für psychiatrische Erkrankungen durch den Grad an Übereinstimmung („*match*“) beziehungsweise Diskrepanz („*mismatch*“) zwischen früher und späterer Umwelt bestimmt. Ein besonders hohes Maß an Ängstlichkeit beziehungsweise eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Angsterkrankung sollte beispielsweise dann resultieren, wenn ein Individuum in frühen Phasen der Entwicklung sehr positive Lebensumstände erfährt, sich im Erwachsenenalter aber unter extrem widrigen Bedingungen wiederfindet, das heißt: einen starken „mismatch“ erlebt. Es gibt also unterschiedliche Hypothesen bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Lebensgeschichte und der Entwicklung des Angstphänotyps. Was dringend fehlt, sind entscheidende Experimente und Datenanalysen, die es ermöglichen, zwischen diesen alternativen Vorstellungen zu entscheiden.

Daneben vertritt eine größer werdende Zahl an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, dass nicht die Akkumulation negativer Ereignisse über die Lebensgeschichte und auch nicht die Diskrepanz zwischen früher und späterer Umwelt der ausschlaggebende Faktor ist, sondern die Resilienz des Individuums. Hierunter wird die Fähigkeit verstanden, nach der Erfahrung von stark belastenden Lebensereignissen das seelische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten beziehungsweise es wiederzuerlangen. Entsprechend geht eine stark ausgeprägte Resilienz mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit einher, Angsterkrankungen zu entwickeln. Eine schwache Ausprägung dieses Merkmals ist hingegen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden. Inwieweit die Resilienz eines Individuums durch seinen Genotyp, durch die Erfahrungen während der Lebensgeschichte oder durch das Zusammenspiel beider Faktoren bestimmt wird, ist bisher allerdings nicht bekannt.

Danksagung

Wir danken Rebecca Heiming, Vanessa Kloke und Neele Meyer für wertvolle Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes.

Literatur

Bengel, D., Murphy, D.L., Andrews, A.M., Wichems, C.H., Feltner, D., Heils, A., Mössner, R., Westphal, H. und Lesch, K.P. (1998): Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine („ecstasy“) in serotonin transporter-deficient mice. *Molecular Pharmacology* 53: 649-655.

Canli, T. und Lesch, K.P. (2007): Long story short: The serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience* 10: 1103-1109.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. und Poulton, R. (2003): Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389.

Collier, D.A., Stöber, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., Arranz, M.J., Murray, R.M., Vallada, H.P., Bengel, D., Müller, C.R., Roberts, G.W., Smeraldi, E., Kirov, G., Sham, P. und Lesch, K.P. (1996): A novel functional polymorphism with the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry* 1: 453-460.

Gross, C. und Hen, R. (2004): The developmental origins of anxiety. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 545-552.

Heiming, R.S. und Sachser, N. (2010): Consequences of serotonin transporter genotype and early adversity on behavioral profile - pathology or adaptation? *Frontiers in Neuroscience* 4: 5.

Jansen, F., Heiming, R.S., Lewejohann, L., Touma, C., Palme, R., Schmitt, A., Lesch, K.P. und Sachser, N. (2010): Modulation of behavioural profile and stress response by 5-HTT genotype and social experience in adulthood. *Behavioural Brain Research* 207: 21-29.

Lesch, K.P. (2011): When the serotonin transporter gene meets adversity: do animal models contribute to our understanding of gene-by-environment interaction in disorders of emotion regulation? *Current Topics in Behavioral Neuroscience* 7: 251-280.

Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H. und Murphy, D.L. (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-1531.

Narayanan, V., Heiming, R.S., Jansen, F., Lesting, J., Sachser, N., Pape, H.C. und Seidenbecher, T. (2011): Social defeat: Impact on fear extinction and amygdala-prefrontal cortical theta synchrony in 5-HTT deficient mice *PloS One* 6: e22600.

Nietzer, S.L., Bonn, M., Jansen, F., Heiming, R.S., Lewejohann, L., Sachser, N., Asan, E.S., Lesch, K.P. und Schmitt, A.G. (2011): Serotonin transporter knockout and repeated social defeat stress: Impact on neuronal morphology and plasticity in limbic brain areas. *Behavioural Brain Research* 220: 42-54.

Sachser, N., Hennessy, M.B. und Kaiser, S. (2011): Adaptive modulation of behavioural profiles by social stress during early phases of life and adolescence.*Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35: 1518-1533.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

Kurzbiografien

Dr. Norbert Sachser ist Professor für Zoologie und leitet die Abteilung für Verhaltensbiologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Er studierte Biologie, Chemie und Soziologie an der Universität Bielefeld und promovierte am dortigen Lehrstuhl für Verhaltensforschung. Anschließend arbeitete er als DFG-Stipendiat, Akademischer Rat und Oberassistent am Lehrstuhl für Tierphysiologie der Universität Bayreuth, wo er sich 1992 habilitierte. Im Jahre 1993 erhielt er einen Ruf auf eine Professur für Zoologie/Verhaltensbiologie an die Universität Münster. Von 1999-2002 war N. Sachser Präsident der Ethologischen Gesellschaft. Seit 2008 ist er Mitglied des Forschungsbeirats der Universität Münster. Im Jahr 2012 wurde er zum Ehrenmitglied der Ethologischen Gesellschaft ernannt. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Evolution und Entwicklung des Sozialverhaltens bei Säugetieren, auf das Zusammenspiel von Genen und Umwelt bei der Steuerung von Emotion, Kognition und sozialem Verhalten sowie auf das Thema Stress und Wohlergehen.

Dr. Klaus-Peter Lesch ist seit 2001 Professor für Psychiatrie/Psychotherapie und leitet die Klinische Forschergruppe „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom“ sowie das Labor für Translationale Neurowissenschaften. Er studierte Medizin in Würzburg, Kapstadt und Bern und promovierte 1985 über Opioidpeptide bei neurologischen Erkrankungen. Während seiner klinischen Ausbildung zum Psychiater an der Universität Würzburg erhielt er 1990-1992 ein Forschungsstipendium am National Institute of Mental Health, NIH, Bethesda, USA. Nach der Habilitation erhielt er 1995 eine Professur für Klinische Neurowissenschaften der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung. Seit 2010 hat er den Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie an der Universität Würzburg inne. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die molekulare Neurobiologie der kognitiven Kontrolle und Selbstregulation, Epigenetik der Gehirnentwicklung und neuronalen Plastizität, genetische Bildgebung sowie Tiermodelle für Emotion, Kognition und Lernen/Gedächtnis.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Norbert Sachser
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Neuro- und Verhaltensbiologie
Abteilung für Verhaltensbiologie
Badestr. 9, 48149 Münster
Tel.: +49 251 8323884
Fax: +49 251 8323896
E-Mail: sachser@uni-muenster.de

Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch
Universität Würzburg
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchsleinstr. 15, 97080 Würzburg
Tel.: +49 931 20177600
E-Mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

STELLENANZEIGE

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Für das Carl-Ludwig-Institut für Physiologie, Abteilung I, an der Universität Leipzig suchen wir eine/einen

Wissenschaftliche/-n Mitarbeiter/-in (1971)
(befristet auf zwei Jahre - Verlängerung möglich, Vollzeit)

Wir suchen eine/-n wissenschaftliche/-n Mitarbeiter/-in mit Interesse an neurophysiologischen Fragestellungen. Unser Forschungsschwerpunkt ist die Kommunikation zwischen Nervenzellen. Momentan untersuchen wir die hochfrequente synaptische Übertragung von Moosfasern zu Körnerzellen des Kleinhirns auf der Ebene von Proteinen, Zellen und Netzwerken.

Wir bieten ein anregendes wissenschaftliches Umfeld in einem jungen dynamischen Team mit vielfältigen Gestaltungsmöglichkeiten. In unserer multidisziplinären Arbeitsgruppe kombinieren wir innovative elektrophysiologische und bildgebende Methoden (siehe auch Hallermann et al. Neuron 2010, Hallermann et al. Nat Neurosci 2012, Hallermann&Silver Trends Neurosci 2013).

Eine Beteiligung am Unterricht von Studenten der Human- und Zahnmedizin ist erwünscht. Die Gelegenheit zur Habilitation ist gegeben.

Gründe, die für Sie sprechen:
- Promotion (MD oder PhD)
- Erfahrung mit anspruchsvollen elektrophysiologischen Methoden
- Teamfähigkeit

Ihre Kontaktperson in unserem Haus:
Leiter der Abteilung I am Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
Herr Professor Stefan Hallermann, Telefon: +49 341/97-15500

Wenn wir Ihr Interesse geweckt haben, freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung.
Frauen werden ausdrücklich zur Bewerbung aufgefordert. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.
Ihre üblichen Unterlagen senden Sie bitte bis zum **13.09.2013** per E-Mail an:
hallermann@medizin.uni-leipzig.de

Wir bitten darum, keine Bewerbungsmappen zu verwenden sowie ausschließlich Kopien einzureichen, da Ihre Unterlagen nach Abschluss des Bewerbungsverfahrens datenschutzgerecht vernichtet werden.

Kontextkonditionierung in virtueller Realität als Modell für pathologische Angst

Evelyn Glotzbach-Schoon, Marta Andreatta, Andreas Mühlberger und Paul Pauli

Zusammenfassung
Zur experimentellen Untersuchung von Furcht, die sich auf spezifische Reize bezieht, eignet sich die Hinweisreizkonditionierung. Die Kontextkonditionierung dagegen ist wahrscheinlich ein Modell für Angst, die länger anhaltend und nicht reizbezogen ist. Kontextkonditionierung kann am Menschen in Analogie zu Tierstudien mittels virtueller Realität (VR) untersucht werden. Unser VR-Paradigma realisiert virtuelle Räume als Kontexte, wobei die Probanden im Angstkontext unvorhersehbare, leicht schmerzhafte elektrische Reize appliziert bekommen, im Sicherheitskontext dagegen nicht. Für die Validität des Paradigmas spricht, dass die Probanden den virtuellen Angstkontext als angstauslösend bewerten, ihn vermeiden und im Angstkontext potenzierte Schreckreaktionen zeigen. Unsere Folgestudien haben nachgewiesen, dass Risikofaktoren für Angststörungen die Kontextkonditionierung modulieren. Personen mit hoher Ängstlichkeit erlernen die Kontextkonditionierung schneller und zeigen im Angstkontext stärkere Angstreaktionen. Auch Personen, die genetische Risikofaktoren für Angststörungen haben, scheinen Kontextkonditionierungen besonders effektiv zu lernen, zumindest bei Betrachtung der potenzierten Schreckreaktion als Indikator für den Lernerfolg. Diese Befunde legen nahe, dass Kontextkonditionierungen bei Risikopersonen zur Entstehung von Angststörungen (z. B. Panikstörung, posttraumatische Belastungsstörung) beitragen.

Abstract
Context conditioning in virtual reality as a model for pathological anxiety
Phobic fear which is triggered by specific stimuli can be modeled experimentally through cue conditioning. In contrast, context conditioning may serve as a model for anxiety which is longer lasting and unrelated to cues. Such context conditioning can be studied in humans in analogy to animal studies by using virtual reality (VR). Our VR context conditioning paradigm realizes virtual offices as contexts. One office becomes the anxiety context since participants receive unpredictable mildy painful electric stimulations. The other office becomes the safety context because no aversive stimulation is delivered while participants explore this office. The validity of the paradigm is indicated by findings that after conditioning participants rate the virtual anxiety context as anxiety eliciting, avoid this context, and show startle potentiation in this context. Our studies further revealed that known risk factors for anxiety disorders affect context conditioning. We found that enhanced trait anxiety facilitates contextual fear conditioning. In addition, we observed that persons with genetic risks for anxiety disorders learn context conditioning very effectively as shown in startle potentiation. These findings suggest that in individuals vulnerable to anxiety disorders such as panic disorder or posttraumatic stress disorder (PTSD) context conditioning may have contributed to the development of these disorder.

Keywords: fear; anxiety; conditioning; virtual reality

Angst und Furcht

Angsterkrankungen gehören mit einer 12-Monatsprävalenz von 14% zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Bei den Phobien richtet sich die Angst auf spezifische Objekte (z. B. bestimmte Tiere, Höhe) oder Situationen (z. B. Gewitter, Dunkelheit). Die Patienten berichten von starker Angst, wenn sie mit diesen Stimuli konfrontiert werden. Patienten mit nicht phobischen Angststörungen (z. B. Panikstörung, posttraumatische Belastungsstörung) dagegen berichten auch über länger anhaltende, diffuse Ängste, für die sie keine eindeutig identifizierbaren Auslöser benennen können. Umgangssprachlich spricht man in beiden Fällen von Angst, wissenschaftlich unterscheiden wir hier aber zwischen Furcht und Angst: *Furcht* bezieht sich auf eine spezifische Bedrohung, *Angst* dagegen wird durch bedrohliche Kontextbedingungen ausgelöst. Basierend auf Tierstudien postuliert Fanselow (1994) ein „*predatory imminence continuum*“, nachdem die Nähe zu einer bevorstehenden Bedrohung für das gezeigte Defensivverhalten entscheidend ist. Wenn es nur unspezifische Hinweise auf die Nähe eines Feindes gibt (z. B. eine gefährliche Gegend) und die Bedrohung noch nicht entdeckt wurde (*pre-encounter phase*), stehen Vigilanz und vorsichtiges Verhalten im Vordergrund. Hier handelt es sich um Angst (*anxiety*). Wenn die Bedrohung entdeckt ist (*post-encounter phase*), kommt es zum „*freezing*“ (Bewegungsstarre), und wenn der Angreifer sehr nahe ist oder angreift, dann schlägt das Verhalten in Flucht oder Kampf über. Hier sprechen wir von Furcht (*fear*). Angst und Furcht und das dazugehörige Verhalten werden wahrscheinlich durch unterschiedliche neuronale Schaltkreise gesteuert (Davis et al. 2010; siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Diese können durch phylogenetisch relevante Reize oder durch damit assoziierte Reize aktiviert werden (Mineka und Öhman 2002).

Von pathologischer Furcht oder Angst sprechen wir, wenn keine tatsächliche Bedrohung vorliegt oder die tatsächliche Bedrohung die Stärke und/oder Dauer der Angstreaktion nicht erklären kann. Bei einer Angststörung kommt hinzu, dass der Patient die Irrationalität der Angst erkennt und dass er unter der Angst leidet bzw. sich aufgrund der Angst im sozialen, beruflichen oder privaten Leben eingeschränkt fühlt (Wittchen et al. 1997; siehe Domschke in dieser Ausgabe). Für die Entstehung von Angststörungen sind wahrscheinlich assoziative Lernprozesse, insbesondere Konditionierungen, entscheidend (Mineka und Zinbarg 2006). Die Furchtkonditionierung ist ein etabliertes Modell für die Entstehung von Phobien (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Hierbei wird ein zuvor neutraler Reiz, der konditionierte Stimulus (CS), mit einem aversiven Reiz, dem unkonditionierten Stimulus (US), aufgrund einer zeitlich-räumlichen Kontingenz assoziiert. Nach wenigen Lerndurchgängen genügt die Präsentation des CS, um eine Furchtreaktion, die konditionierte Reaktion (CR), auszulösen (Pavlov 1927). Sobald der CS verschwindet, klingt die Furcht schnell ab. Die Abwesenheit des CS signalisiert Sicherheit, da wäh-

Exkurs 1

Virtuelle Realität als Werkzeug für die experimentelle Emotionsforschung

Virtuelle Realität (VR) ist eine Form der Mensch-Computer-Interaktion, bei der der Mensch nicht nur Beobachter von Bildschirmpräsentationen, sondern ein aktiver Teil einer computergenerierten dreidimensionalen Welt ist. Der Nutzer kann sich in der VR bewegen, Feedback über seine Aktivitäten erhalten und gegebenenfalls mit der dargebotenen Umwelt oder anderen Nutzern interagieren. Ziel ist es, eine möglichst hohe Immersion (Abdeckung der Sinne mit virtuellen Sinneseindrücken) und gleichzeitig ein Gefühl von Präsenz (subjektives Gefühl des Eintauchens) in der VR zu erzeugen. Die dreidimensionale virtuelle Umgebung kann mittels unterschiedlicher Displays sowie Input- und Output-Geräten realisiert werden. Die beiden wichtigsten Präsentationssysteme sind ein am Kopf befestigtes Display (*Head Mounted Display*, HMD; siehe Abb. 4A) oder ein begehbares VR Interface (*cave automated virtual environment*, CAVE; siehe Abb. 1).

Aktuelle Systeme arbeiten meist mit visuellen und akustischen Simulationen. Darüber hinaus existieren auch Systeme, die olfaktorische, haptische oder vestibuläre Informationen vermitteln. Die Auswahl der Komponenten hängt von der Fragestellung, aber auch von den vorhandenen Mitteln ab.

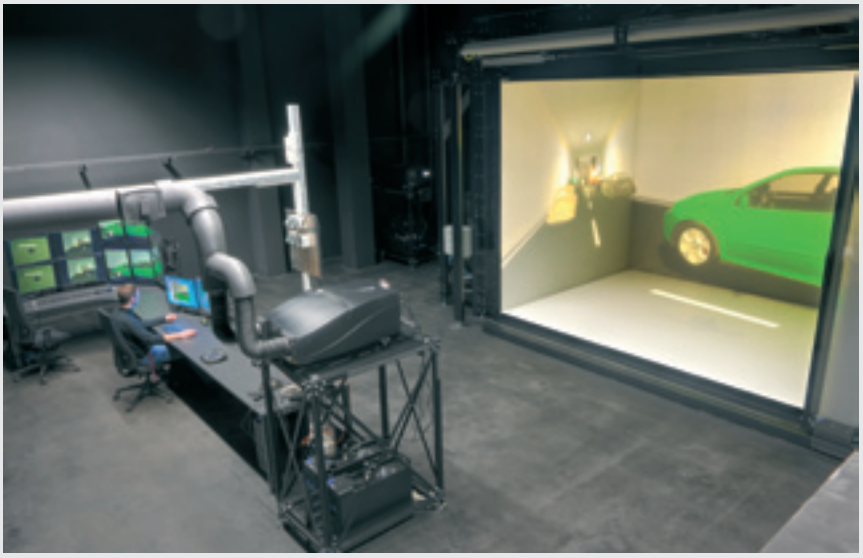


Abb. 1: Das Multisensorik-3D-CAVE-System des Lehrstuhls für Psychologie I der Universität Würzburg. Der CAVE (CAVE = cave automated virtual environment) Würfel wird geschlossen, und die virtuelle Realität wird dreidimensional mittels fünf Projektoren von außen auf alle vier Würfelwände sowie auf den Boden projiziert, sodass der Proband von der virtuellen Welt vollständig umschlossen ist. Seine Reaktionen und sein Verhalten in der virtuellen Welt können aufgezeichnet und später analysiert werden.

So scheint z. B. die Verwendung einer Bewegungsplattform besonders zur Emotionsinduktion bei Ängsten, die mit Bewegung zusammenhängen (z. B. Aviophobie), sinnvoll. VR wird mittlerweile sehr erfolgreich für die klinische Forschung zu Angststörungen und deren Behandlung eingesetzt. Die Expositionsbehandlung (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe) in VR (*virtual reality exposure therapy*; VRET) ist eine effektive Alternative zur *in vivo* Expositionstherapie (siehe Meyerbröker und Emmelkamp 2010; Mühlberger und Pauli 2011), auch weil die *in vivo* Expositionstherapie zeit- und kostenintensiv ist und deshalb zu selten eingesetzt wird. VR wird auch erfolgreich in der Sozialpsychologie (Blascovich et al. 2002) sowie der klinischen Grundlagenforschung und experimentellen Emotionsforschung (siehe Baas et al. 2004; Glotzbach-Schoon et al. 2013a; oder dieser Beitrag) eingesetzt. Die wichtigsten Vorteile der VR für die experimentelle Emotionsforschung fasst die folgende Liste zusammen.

- Die Umwelt ist vollständig kontrollierbar.
- Die Probanden erleben die VR als Raum, den sie aktiv explorieren können.
- Spezifische Emotionsauslöser (z. B. Angstreize) sind nach Bedarf realisierbar und beliebig wiederholbar.
- Die Reaktionen des Probanden können genau beobachtet und erfasst werden.
- VR ist für Probanden eine interessante Untersuchungssituation, speziell für Kinder.
- Kostengünstiger und geringerer organisatorischer Aufwand als Untersuchungen im Feld oder in verschiedenen Untersuchungsräumen.
- Realitätsnähere Emotionen auslösbar als in traditionellen Laborparadigmen.

renddessen kein aversiver US zu erwarten ist (Seligman und Binik 1977). Die Furcht wird also durch spezifische CS ausgelöst, man spricht von einer Hinweisreizkonditionierung (*cue conditioning*). Läsions- und Bildgebungsstudien haben die Amygdala als entscheidende Schaltstelle für diese Art der Furchtkonditionierung identifiziert (Bechara et al. 1995; Büchel et al. 1998; LaBar et al. 1998; LeDoux 2000).

Die Kontextkonditionierung (*context conditioning*) dagegen ist ein Modell für die Entstehung von länger anhaltender Angst (Grillon 2002). Hier wird der US unvorhersehbar, also unabhängig von spezifischen Hinweisreizen, präsentiert. Der Kontext ist nun der beste Prädiktor für den US und wird daher mit dem US assoziiert (Grillon 2008; Vansteenwegen et al. 2008). Da die Bedrohung mangels spezifischer Hinweisreize nicht genau vorhersagbar ist, gibt es in diesem Kontext auch keine Periode der Sicherheit. Das Individuum muss ständig mit dem US rechnen und erlebt somit chronische und lang anhaltende Angst (Seligman1968; Seligman und Binik1977). Insbesondere Läsionsstudien, aber auch Bildgebungsstudien haben die Amygdala, den Zwischenkern der Striaterminalis (*bed nucleus stria terminalis*, BNST) und den Hippocampus als wichtige Schaltstellen für diese Art der Furchtkonditionierung identifiziert (Alvarez et al. 2008, 2011; Davis et al. 2010; Kim und Jung 2006; siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe).

Angstreaktionen auf einen konditionierten Hinweisreiz oder Kontext klingen ab, wenn die Hinweisreize bzw. die Kontexte wiederholt ohne den US präsentiert werden. Diese sogenannte Extinktion („Löschung") bedeutet aber nicht, dass die ursprünglich gelernte Assoziation vergessen ist. Vielmehr haben Tier- und Humanstudien gezeigt,

dass der ventromediale Präfrontalkortex die Amygdala während der Extinktion hemmt und somit Furcht- und Angstreaktionen reguliert werden (Kalisch et al. 2006; Lang et al. 2009; Milad und Quirk, 2002; siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe).

Die Kontextkonditionierung spielt wahrscheinlich für Angststörungen, die durch länger anhaltende, reizunabhängige Phasen von Angst charakterisiert sind, eine wichtige Rolle. Die Übertragung der bestehenden Untersuchungsparadigmen aus Tier- auf Humanstudien – auch für klinische Studien – ist daher ein wichtiger Schritt für das Verständnis der Angststörungen. In Tierstudien dienen meist einfache Paradigmen als Kontextreize, wie zum Beispiel die unmittelbare Käfigumgebung. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist, dass die Tiere im Kontext sind und den Raum explorieren können (Phillips und LeDoux 1994). Die Bedeutung des Hippocampus für die Kontextkonditionierung unterstreicht die Rolle einer „räumlichen" Repräsentation des Kontexts (O'Keefe und Nadel 1978). Um dies in enger Analogie am Menschen durchzuführen zu können, ist es daher notwendig, die räumliche Exploration des Kontexts unter kontrollierten Laborbedingungen zu ermöglichen. Hierzu eröffnet die virtuelle Realität (VR) neue Möglichkeiten (siehe hierzu den Exkurs 1 „Virtuelle Realität als Werkzeug der experimentellen Emotionsforschung"). Im Folgenden geben wir einen Überblick über Kontextkonditionierungsstudien, die in VR durchgeführt wurden.

Kontextkonditionierung in virtueller Realität

Kontextkonditionierung in VR wurde erstmals von der Arbeitsgruppe um Christian Grillon (z. B. Baas et al. 2004; Grillon et al. 2006) realisiert und unter anderem von unserer Arbeitsgruppe weiterentwickelt (Glotzbach et al. 2012; Glotzbach-Schoon et al. 2013a; Tröger et al 2012). Die Untersuchungsparadigmen basieren auf virtuellen Welten, bestehend aus unterscheidbaren Kontexten (z. B. Büroräume, Supermarkt, Wohnung), die den Probanden über ein *Head Mounted Display* (HMD) präsentiert werden und die sie betreten und meist auch explorieren können. Die folgenden Paradigmen wurden bisher in VR realisiert.

Bei der Vordergrund-Kontextkonditionierung (*foreground context conditioning*) wird der unkonditionierte Stimuls (US) unvorhersehbar in einem bestimmten Kontext appliziert, entweder zwischen Hinweisreizen (CS), die den US also nicht vorhersagen (*CS-*

Exkurs 2

Das VR-Paradigma

Die virtuellen Welten werden typischerweise über ein *Head Mounted Display* (HMD), d.h. am Kopf befestige brillenartige Bildschirme, präsentiert und bestehen aus verschiedenen Kontexten, z. B. zwei verschiedene Büroräume, die über einen Flur betreten werden können (siehe Abb. 2). In manchen Untersuchungsphasen können die Probanden mittels Joystick selbstgesteuert die virtuelle Welt explorieren, in anderen Phasen werden sie auf einem festgelegten Pfad durch die virtuelle Welt bewegt. Die Kopfbewegungen der Probanden werden immer erfasst, und das Blickfeld wird immer an die Kopfbewegungen angepasst, so dass sich die Probanden in der VR-Umgebung umsehen können, wie in einem realen Raum.

Die Probanden durchlaufen in allen Studien zuerst eine Habituationsphase, in der sie die VR-Umgebung selbstständig explorieren können. Danach folgen zwei Lernphasen (Akquisition 1 und 2), wobei die Probanden in jeder Phase drei Mal in einer pseudorandomisierten Reihenfolge in jedem Kontext sind. Während diesen Akquisitionsphasen wird in einem Raum, dem Angstkontext (CXT+), unvorhersehbar ein- bis dreimal der US appliziert, in einem zweiten Büroraum, dem Sicherheitskontext (CXT-), dagegen nie. Während der abschließenden Test- bzw. Extinktionsphase gehen die Probanden in beide Räume, aber der US wird nicht mehr präsentiert (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Nach jeder Akquisitions- und Extinktionsphase werden die Kontexte anhand von Valenz, Aufregung, Angst und Kontingenz bewertet, und im Kontext werden physiologische Parameter (Schreckreaktion, Hautleitfähigkeit) aufgezeichnet.

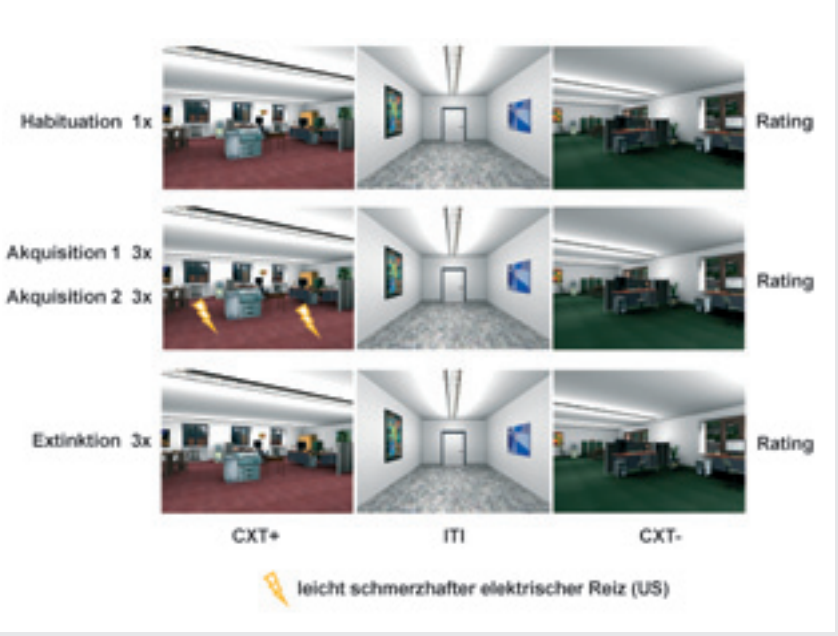


Abb. 2: Schematische Darstellung des Kontextkonditionierungsparadigmas. Während einer Habituationsphase können die Probanden die virtuellen Räume kennenlernen. Dazu können sie mit einem Joystick aktiv in jeden Raum einmal gehen und sich umsehen. Anschließend folgen zwei Akquisitionsphasen. Während sich die Probanden in einem virtuellen Büroraum befinden, werden elektrische Reize (unkonditionierter Stimulus, US) appliziert. Dieser Raum wird somit zum Angstkontext (CXT+). Im zweiten Büroraum wird nie ein elektrischer Reiz appliziert; dieser Raum wird somit zum Sicherheitskontext (CXT-). Die Probanden werden auf einem vorher festgelegten Pfad durch die Räume geführt, wobei immer zuerst ein Kontext, dann der Flur und danach der zweite Kontext betreten wird. Dieser Pfad wiederholt sich dreimal pro Akquisitionsphase und dreimal während der Extinktion. In der Extinktionsphase, auch Löschungsphase genannt, wird kein elektrischer Reiz mehr appliziert. Zwischen den Phasen werden Bewertungen der verschiedenen Kontexte erhoben.

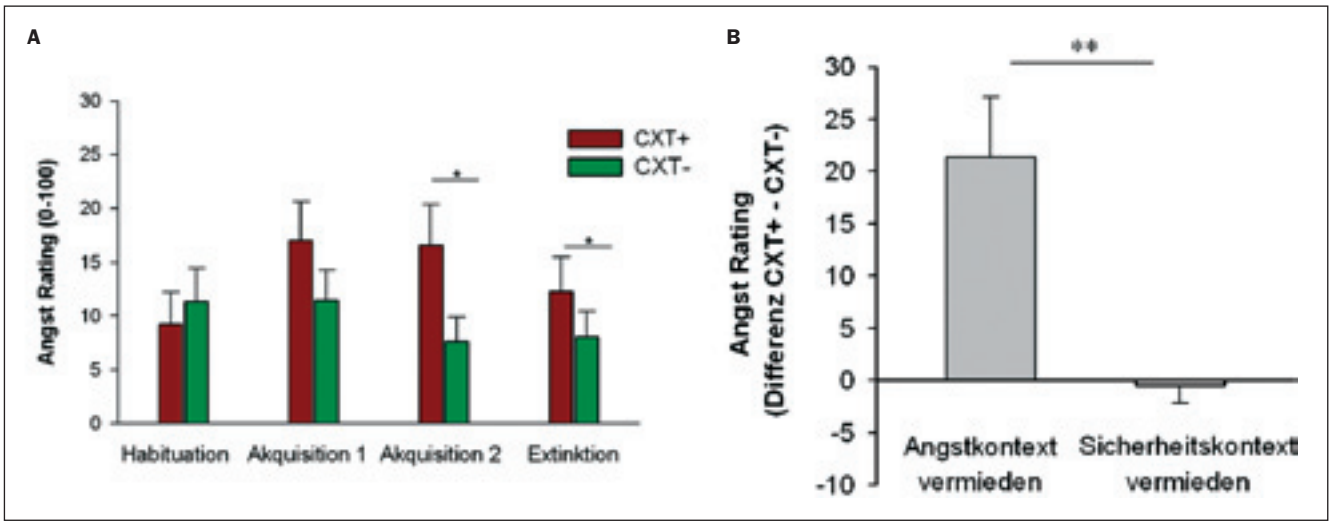


Abb. 3: Angstbewertungen nach den verschiedenen Phasen des Experiments (A) und in Abhängigkeit vom Vermeidungsverhalten nach der Akquisition (B). Teil A zeigt, dass sich die Angstbewertungen für die verschiedenen Kontexte nach der Habituation und der ersten Akquisitionsphase noch nicht unterscheiden, aber nach der zweiten Akquisitionsphase wird der Angstkontext (CXT+) mit höherer Angst bewertet als der Sicherheitskontext (CXT-). Dieser Unterschied besteht auch noch nach der Extinktion. Teil B stellt dar, dass Probanden, die den Angstkontext nach der Akquisition vermeiden (linker Balken), einen stärkeren Kontextkonditionierungseffekt (als Differenz zwischen CXT+ und CXT-) zeigen, als Probanden, die den Sicherheitskontext vermeiden (rechter Balken). Somit scheint die subjektiv empfundene Angst eine entscheidende Rolle für das Vermeidungsverhalten zu spielen. In beiden Teilen A und B sind Mittelwerte und Standardfehler dargestellt. * p< .05., ** p< .01.

US unpaired), oder ohne spezifischen Hinweisreiz (*US-only*). In beiden Fällen ist der Kontext der beste Prädiktor für den US. Im Tiermodell unterscheiden sich diese beiden Versuchsparadigmen (*CS-US unpaired* versus *US-only*) nicht in der Stärke der konditionierten Angstreaktion (Luyten et al. 2011). Mittels VR wurden außerdem Hintergrund-Kontextkonditionierungen (*background context conditioning*) untersucht. Hier ist der US durch einen Hinweisreiz zwar vorhersagbar (*CS-US paired*), untersucht wird aber der Einfluss des Hintergrundkontexts auf die Hinweisreizkonditionierung (Baas 2013; Baas et al. 2004, 2008). Diese Studien konnten beispielsweise zeigen, dass die Angst in einem Kontext ansteigt, wenn der Zusammenhang zwischen Hinweisreiz und US nicht gelernt wurde (Baas et al. 2008). Grillon und Kollegen (Grillon et al. 2006; Alvarez et al. 2011) verglichen in ihren Studien meist den Kontext, in dem der US unvorhersagbar war (*CS-US unpaired*), mit einem Kontext, in dem der US vorhersagbar war (*CS-US paired*). Mit diesem Design konnten sie zeigen (Grillon et al. 2006), dass ein Kontext, in welchem der US unvorhersehbar war, eine stärkere Schreckreaktion und stärkeres Vermeidungsverhalten auslöst als ein Kontext, in dem der US vorhersagbar war.

Unser VR-basiertes Kontextkonditionierungsparadigma für Humanexperimente wurde in Analogie zu den *US-only* Studien entwickelt (siehe Exkurs 2 „Das VR Paradigma“ zur näheren Beschreibung des Versuchsdesigns). Die Probanden befinden sich dabei in einer virtuellen Welt, bestehend aus zwei oder drei Büroräumen (Kontexte), die über einen Flur betreten werden können (siehe Abbildung 2). Ein Büroraum wird zum Angstkontext (CXT+), in dem die Probanden während der Lernphase zu nicht vorhersehbaren Zeitpunkten leicht schmerzhafte elektrische Reize (US) appliziert bekommen. Zum Sicherheitskontext (CXT-) wird ein zweites Büro, in dem die Probanden nie einen elektrischen Reiz erfahren. Das VR-Paradigma erlaubt es, die Angstreaktion der Probanden auf drei Ebenen zu erfassen: der *explizit-verbalen Ebene* (Bewertungen, engl. ratings, für Valenz, Aufregung und Angst), *der behavioralen Ebene* (Annäherung und Vermeidung) und der *physiologischen Ebene* (Schreckreaktion, Hautleitfähigkeit).

Die explizit-verbale Ebene. Der Erfolg der VR-Kontextkonditionierung bildet sich, wie erwartet, in den Angstbewertungen der Probanden ab. Es findet sich in allen unseren Studien durchgängig, dass der virtuelle Angstkontext im Verlauf der Konditionierung vermehrt Angst auslöst (siehe Abbildung 3A) und als negativer valent (Valenzbewertungen) sowie aufregender (Bewertungen für Aufregung) bewertet wird. Interessanterweise ist die erhöhte Angst im Angstkontext auch noch nach der Extinktion zu beobachten, was auf einen langsamen Löschungsverlauf hindeutet. Die erhobenen Kontingenzschätzungen zwischen Kontext und US bestätigen, dass die Probanden den US nach der Konditionierungsphase mehr im Angstkontext als im Sicherheitskontext erwarten (Glotzbach et al. 2012; Glotzbach-Schoon et al. 2013a; Tröger et al. 2012).

Die behaviorale Ebene. Um zu überprüfen, ob die Kontextkonditionierung auch das Verhalten der Probanden beeinflusst, haben wir deren Annäherungs- und Vermeidungsverhalten untersucht (Glotzbach et al. 2012). Die Probanden konnten direkt nach der Konditionierungsphase wählen, welchen virtuellen Raum sie noch einmal betreten wollten: den Angstkontext, den Sicherheitskontext oder einen neutralen Kontext, bestehend aus einem dritten Büroraum, der den Probanden zwar bekannt, aber für die Lerndurchgänge irrelevant war. Die Probanden konnten nacheinander nur zwei von den drei Kontexten betreten und mussten somit einen Kontext vermeiden. Die meisten Probanden (ca. 65%) wollten den Angstkontext nicht noch einmal betreten. Interessanterweise fanden wir Hinweise dafür, dass dieses Vermeidungsverhalten entscheidend von der Stärke der Kontextkonditionierung, definiert als die Differenz zwischen der berichteten Angst im Angst- versus Sicherheitskontext, abhängt. Probanden, die den Angstkontext vermieden haben, empfanden nach den Lerndurchgängen besonders viel Angst (siehe Abbildung 3B, linker Balken). Für

Exkurs 3

Die furchtpotenzierte Schreckreaktion

Bei der Schreckreaktion handelt es sich um einen defensiven Reflex, der vor Verletzungen schützen und die Latenz der Schutzreaktion verkürzen soll (Fendt und Fanselow 1999; Koch 1999). Mögliche Auslöser sind plötzlich einsetzende, intensive Reize. Der akustische Schreckreflex beispielsweise wird durch einen plötzlich einsetzenden, lauten akustischen Reiz ausgelöst. Dieser Reiz wird im *Nucleus reticularis pontis caudalis* (NRPc) des Hirnstamms verarbeitet und löst über efferente Projektionen zu Motoneuronen eine sehr schnelle Muskelkontraktion aus. Tierstudien konnten zeigen, dass die Amplitude der Schreckreaktion vom emotional-motivationalen Zustand des Organismus moduliert wird. Eine erfolgreiche Furchtkonditionierung zeigt sich beispielsweise darin, dass der konditionierte Hinweisreiz (CS) die Amplitude der Schreckreaktion potenziert. Dieser Effekt wird durch den Einfluss des zentralen Amygdalakerns auf den NRPc vermittelt (Koch 1999). Aber auch appetitive Reize modulieren die Schreckreaktion, wahrscheinlich über afferente Projektionen vom *Nucleus accumbens* zum NRPc (Koch 1999). Die potenzierte Schreckreaktion ist beim Menschen ein impliziter, non-verbaler Indikator für Furcht und Angst. In Humanstudien wird hierzu üblicherweise ein kurzes, sehr lautes (50 ms, 95-105 db) weißes Rauschen über Kopfhörer präsentiert (siehe Abb. 4A), und die Kontraktion des *M. orbicularis oculi*, welcher um das Auge herum verläuft und den Lidschluss kontrolliert, wird gemessen (Blumenthal et al. 2005). In der Abbildung 4A sieht man die Elektrodenpositionierung unter dem Auge. Die elektrische Aktivität des Muskels wird registriert, die Rohsignale werden integriert (Abb. 4B), und daraus wird die Amplitude der Schreckreaktion (typischerweise 20 bis 120 ms nach Reizung) bestimmt (Abb. 4C). Die Affektmodulation der Schreckreaktion zeigt sich beispielsweise darin, dass die Amplitude während des Betrachtens von negativ-valenten Bildern potenziert und während des Betrachtens von positiv-valenten Bildern abgeschwächt ist, jeweils im Vergleich zu neutralen Bildern (Lang et al. 1990, Abb. 4D).

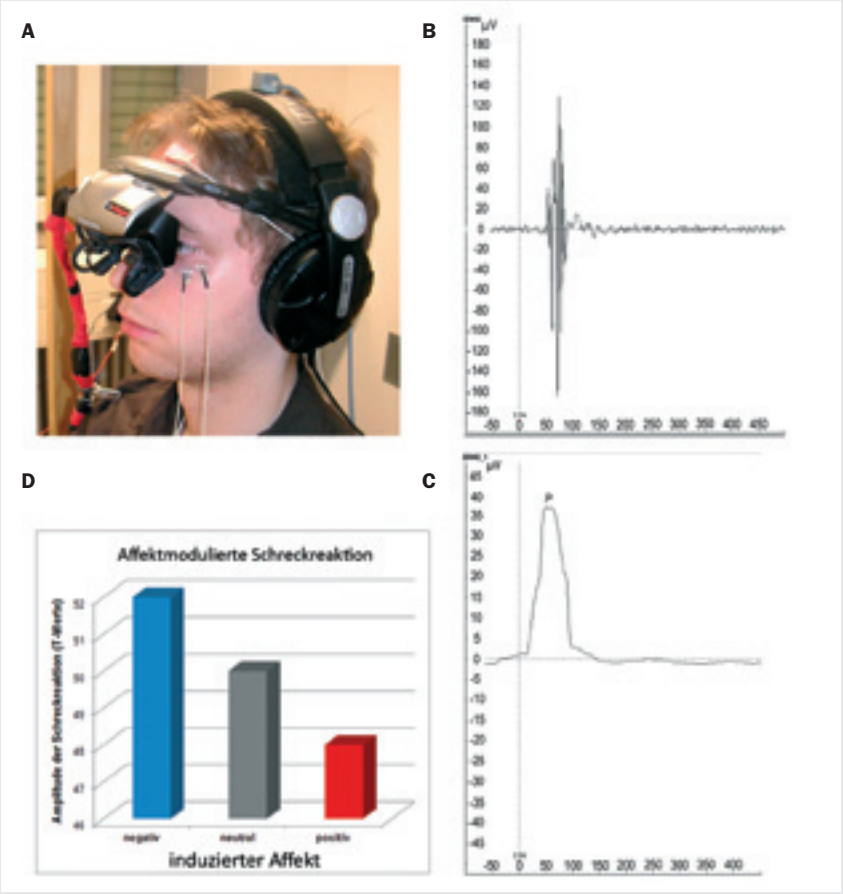


Abb. 4: Messung der Schreckreaktion beim Menschen. Die virtuelle Welt wird über ein Head Mounted Display präsentiert und der Schreckreiz wird über Kopfhörer eingespielt (A), wobei gleichzeitig die Kontraktion des M. orbicularis oculi unter dem Auge abgeleitet werden kann (B). Dieses Signal wird in weiteren Verarbeitungsschritten integriert, sodass die Amplitude der Schreckreaktion (gemessen in µV), die ca. 20 bis 120 ms nach dem Schreckgeräusch auftritt, bestimmt werden kann (C). Teil D zeigt die Affektmodulation der Schreckreaktion: diese ist potenziert bei negativen Bildern und vermindert bei positiven Bildern im Vgl. zu neutralen Bildern.

Probanden, die nach den Lerndurchgängen den Sicherheitskontext vermieden haben (siehe Abbildung 3B, rechter Balken), gilt dies nicht, sodass zu vermuten ist, dass bei ihnen keine Kontextkonditionierung stattgefunden hat. Diese Befunde legen nahe, dass die explizite, bewusste Bewertung des Angstkontexts entscheidend für das spätere Vermeidungsverhalten ist. Ob damit auch eine Anfälligkeit für Angststörungen einhergeht, sollten zukünftige Studien prüfen.

Die physiologische Ebene. Als physiologischer Indikator der Angst ist für Humanstudien die furchtpotenzierte Schreckreaktion besonders interessant, da dieser Parameter häufig auch in Tierstudien erhoben wird und somit ein direkter Bezug zu diesen Studien möglich wird (siehe hierzu Exkurs 3 „Die furchtpotenzierte Schreckreaktion“).

Zur Messung der Schreckreaktion als physiologischen Indikator der Angst haben wir in den verschiedenen Kontexten mehrfach über Kopfhörer Schreckreize präsentiert (Tröger et al. 2012). Die tonische Hautleitfähigkeit als physiologisches Maß der Erregung wurde insbesondere während des Ein- und Austritts aus den verschiedenen virtuellen Kontexten analysiert. Die beobachtete kontinuierliche Abnahme der Stärke der Schreckreaktion über den Versuchsverlauf hinweg (siehe Abbildung 5) ist typisch für Humanstudien und auf unspezifische Habituationsprozesse zurückzuführen. Für die Kon-

textkonditionierung ist entscheidend, dass keine Unterschiede vor der Konditionierung bestehen (Habituationsphase) und sich dann während der Konditionierung bedeutsame Unterschiede zwischen dem Angst- und dem Sicherheitskontext entwickeln. In Abbildung 5 beispielsweise ist die Schreckreaktion im Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext während der letzten Akquisitionsphase potenziert, und dieser Unterschied verschwindet während der Extinktionsphase wieder. Dieser Verlauf ist typisch für eine erfolgreiche Angstkonditionierung und wurde in unseren Studien in ähnlicher Weise auch für die tonische Hautleitfähigkeit als physiologischen Indikator für ängstliche Erregung gefunden (Glotzbach-Schoon et al. 2013a; Tröger et al. 2012).

Inter-individuelle Unterschiede in der Kontextkonditionierung

Da die Kontextkonditionierung ein Modell für länger anhaltende Angstzustände ist, könnte eine schnellere und stärkere Kontextkonditionierung einen Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen darstellen. Deshalb erscheint es besonders wichtig, Personenvariablen, also Persönlichkeitseigenschaften oder genetische Faktoren, zu identifizieren, die mit diesem Risikofaktor zusammenhängen.

Die Persönlichkeitseigenschaft Ängstlichkeit (*trait anxiety*) scheint ein allgemeiner Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörung zu sein (Chambers et al. 2004; Mineka und Oehlberg 2008). Ängstlichkeit ist hierbei definiert als die Tendenz, Situationen als bedrohlich einzustufen und somit in diesen Situationen mit erhöhter Zustandsangst zu reagieren (*state anxiety*) (Spielberger et al. 1970). Daher lässt sich auch vermuten, dass erhöhte Ängstlichkeit die Kontextkonditionierung erleichtern sollte. Um diese Hypothese zu testen, haben wir selektierte Probanden mit ausgeprägter oder reduzierter Ängstlichkeit mit unserem VR-Kontextkonditionierungsparadigma untersucht (Glotzbach-Schoon et al. 2013a).Wir fanden, dass hoch-ängstliche Probanden Kontextkonditionierungen schneller erwerben als niedrig-ängstliche Probanden (Abbildung 6). Weitere Studien hierzu weisen in eine ähnliche Richtung. Hoch-ängstliche Probanden können ihre Angst in einem bedrohlichen Kontext schlechter regulieren (Baas 2013) und dies scheint mit einer geringeren Aktivierung des Präfrontalkortexes zusammenzuhängen (Indovina et al. 2011). Diese Befunde legen nahe, dass hohe Ängstlichkeit ein Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen basierend auf Kontextkonditionierungen ist.

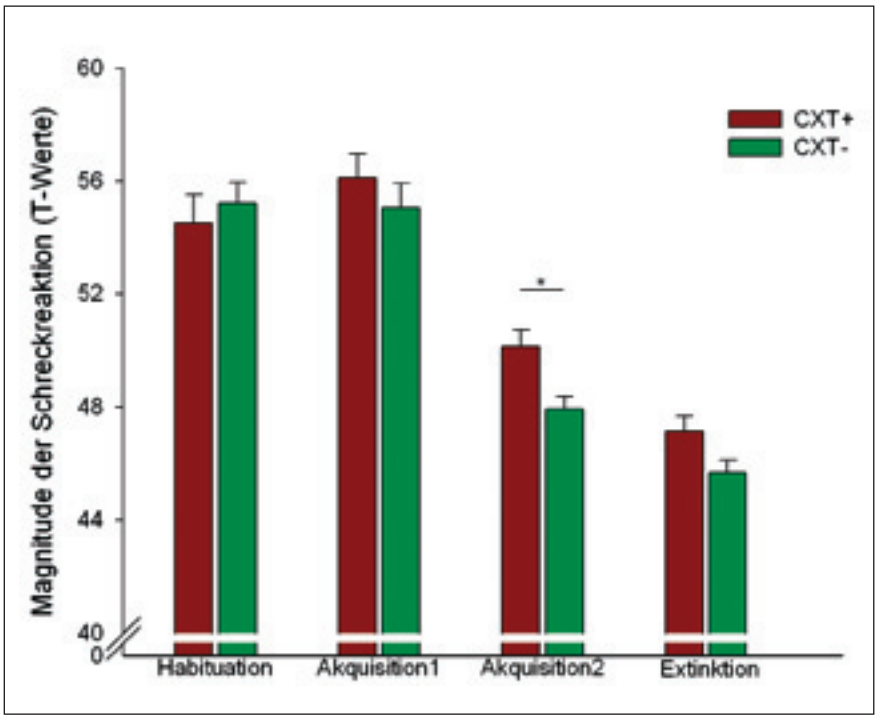


Abb. 5. Furchtpotenzierte Schreckreaktion in einem Kontextkonditionierungsparadigma. Während der Habituation zeigt sich noch kein Unterschied zwischen den verschiedenen Bedingungen. Ein differenzieller Kontextkonditionierungseffekt zeigt sich erst in Akquisition 2: die Potenzierung der Schreckreaktion ist höher im Angstkontext als im Sicherheitskontext, dieser Unterschied ist allerdings nicht mehr bedeutsam in der Extinktionsphase. Mittelwerte und Standardfehler sind dargestellt. * p< .05, ** p< .01, *** p< .001.

In den letzten Jahren wurden insbesondere genetische Polymorphismen als Risikofaktoren für die Entstehung von Angststörungen diskutiert. Der am meisten untersuchte Genotyp ist ein Polymorphismus in der Promotorregion (5-HTTLPR) des Serotonintransporter-Gens (*SLC6A4*; siehe Sachser und Lesch in dieser Ausgabe). Das S-Allel wird in Verbindung gebracht mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) (Kolassa et al. 2010; Wang et al. 2011) und erhöhter Ängstlichkeit (Lesch et al. 1996; Schinka et al. 2004). Außerdem zeigen S-Allel-Träger im Vergleich zu homozygoten L-Allel-Trägern eine höhere Amygdala-Aktivierung auf emotionale Reize (Dannlowski et al. 2010; Hariri et al. 2002) und eine stärkere furchtpotenzierte Schreckreaktion auf einen konditionierten Hinweisreiz (CS+) (Lonsdorf et al. 2009). Neuere Studien haben außerdem einen Zusammenhang zwischen der Panikstörung und dem T-Allel des Neuropeptid S (NPS) Rezeptor-Gens (*NPSR1*; rs324981) gefunden (Domschke et al. 2011). Darüber hinaus lösen angstrelevante Reize (Angstgesichter) bei gesunden T-Allel-Trägern eine höhere Amygdala-Aktivierung aus als bei A-Allel-Trägern (Dannlowski et al. 2011). Das S-Allel des 5-HTTLPR-Polymorphismus und das T-Allel des *NPSR1*-Polymorphismus scheinen also Risikoallele für Angststörungen zu sein. Ob die S-Allel- und T-Allel-Träger auch durch eine schnellere und stärkere Kontextkonditionierung charakterisiert sind, haben wir mit unserem VR-Kontextkonditionierungsparadigma untersucht vor dem Hintergrund, dass dies zur Entstehung lang anhaltender Angstzustände beitragen könnte. Hier fanden wir (Glotzbach-Schoon et al. 2013b), dass die Kontextkonditionierung durch eine Interaktion beider Genotypen auf physiologischer Ebene beeinflusst wird. Nur Träger beider Risikoallele (S-Allel und T-Allel) zeigten eine höhere Schreckreaktion im Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext. Des Weiteren könnte Kontextangst außerdem durch einen Polymorphismus in der Promotorregion des Cannabinoid-Rezeptor-Gens (*CNR1*, rs2180619), ein Risikogen für Angststörungen, moduliert werden. Hier gibt es zwar noch keine Studien zur Kontextkonditionierung, aber homozygote A-Allel-Träger zeigen Defizite in der Extinktion einer Hinweisreizkonditionierung, was mit einer erhöhten Angstreaktion auf den Hintergrundkontext einhergeht (Heitland et al. 2012). Diese Daten legen nahe,

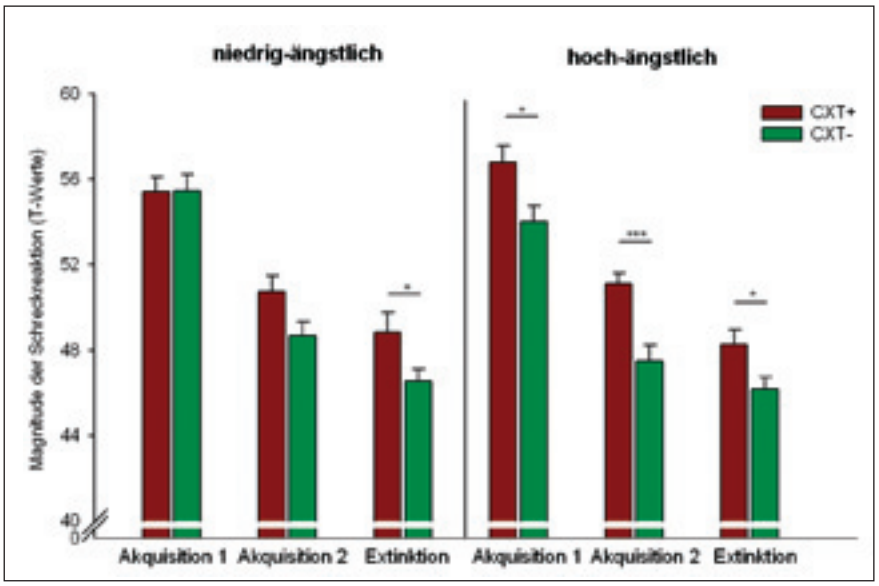


Abb. 6: Furchtpotenzierte Schreckreaktion bei niedrig-ängstlichen (links) und hoch-ängstlichen (rechts) Probanden. Hoch-ängstliche Probanden zeigen bereits in der ersten Akquisitionsphase eine höhere Potenzierung im Angstkontext (CXT+) im Vergleich zum Sicherheitskontext (CXT-), wohingegen dieser Unterschied bei niedrig-ängstlichen Probanden erst in der Extinktion zu finden ist. Mittelwerte und Standardfehler sind dargestellt. * p< .05, ** p< .01, *** p< .001.

dass genetische Polymorphismen, die mit einem erhöhten Risiko für Angststörungen in Verbindung gebracht werden, die Kontextkonditionierung erleichtern bzw. mit einem Extinktionsdefizit einhergehen und somit die Kontextangst erhöhen.

Zusammenfassung und Ausblick

Virtuelle Realität (VR) ist eine computergenerierte Welt, die den Benutzern eine Immersion, ein Eintauchen in die Welt, und eine Präsenz in dieser Welt erlaubt. Dieser Ansatz eröffnet für die Neurowissenschaften, insbesondere für die Verhaltensneurowissenschaften neue Möglichkeiten für Tier- und Humanstudien (vgl. Tarr und Warren 2002). Bezogen auf Furcht, Angst und Angststörungen, den Themen des SFB-TRR 58, wurde VR bisher vorwiegend als neue Behandlungsmethode, Stichwort „virtual reality exposure therapy“ (VRET), untersucht (vgl. Mühlberger und Pauli 2011), in neuerer Zeit aber auch als Instrument der Grundlagenforschung (vgl. Grillon et al. 2006).

Kontextkonditionierung spielt sehr wahrscheinlich für die Entstehung von länger anhaltenden, chronischen Angstzuständen und damit für Angststörungen eine entscheidende Rolle (Davis et al. 2010), und der Nutzen von VR für die Untersuchung der Kontextkonditionierung im Humanbereich liegt auf der Hand. Unsere Studien haben die Validität eines VR-Kontextkonditionierungsparadigmas bestätigt: Der mit leicht aversiven Schmerzreizen assoziierte virtuelle Kontext löst bei den Probanden auf der explizit-verbalen (Bewertungen), der implizit-biologischen (potenzierte Schreckreaktionen) und der Verhaltensebene Angstreaktionen aus. Unsere Folgestudien konnten außerdem aufzeigen, dass Risikofaktoren für Angststörungen, erhöhte Trait-Ängstlichkeit und genetische Polymorphismen für Panikstörung und PTBS, die Kontextkonditionierung erleichtern. Es lässt sich also spekulieren, dass bei Risikopersonen Kontextreize besonders schnell und effektiv zu Angstreizen werden, die dann länger anhaltende, chronische Angstzustände auslösen und auf diesem Weg die Entstehung einer Angststörung fördern.

Die zukünftige Forschung kann nun VR nutzen, um Kontextkonditionierung beim Menschen weitergehend zu untersuchen. Auf der einen Seite bieten sich Untersuchungen an Patientengruppen an mit der Hypothese, dass insbesondere Panik- und PTBS-Patienten Kontextkonditionierungen schnell erlernen (siehe auch Grillon et al. 2008, 2009) und nur schwer wieder verlernen. Lohnenswert wäre hier auch die Frage, ob bei den Patienten ein Defizit vorliegt, die durch Kontextkonditionierung erworbene Angst kognitiv, basierend auf Aktivitäten in frontalen Gehirnzentren, zu kontrollieren. Auf der anderen Seite kann VR, die gezielter und spezifischer verändert werden kann, ideal benutzt werden, um zu prüfen, welche Charakteristika eines Kontexts für die Kontextkonditionierung entscheidend sind. Sind es distinkte Charakteristika des Kontexts oder ist eine kognitiv-räumliche Repräsentation des Kontexts entscheidend? Welche Kontextcharakteristika sind für Generalisierungs- und Extinktionsprozesse bedeutsam? Eine Beantwortung dieser Frage ist wichtig, auch um die Behandlung von Angststörungen zu optimieren.

Literatur

Alvarez, R.P., Biggs, A., Chen, G., Pine, D.S. und Grillon, C. (2008): Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdala contributions. *Journal of Neuroscience* 28: 6211-6219.

Baas, J.M., Nugent, M., Lissek, S., Pine, D.S. und Grillon, C. (2004): Fear conditioning in virtual reality contexts: a new tool for the study of anxiety. *Biological Psychiatry* 55: 1056–1060.

Büchel, C., Morris, J., Dolan, R.J. und Friston, K.J. (1998): Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20: 947-957.

Davis, M., Walker, D.L., Miles, L. und Grillon, C. (2010): Phasic vs. sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs. anxiety. *Neuropsychopharmacology* 35: 105-135.

Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A. et al. (2011): Neuropeptide S receptor gene -- converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular Psychiatry* 16: 938–948.

Fanselow, M. S. (1994): Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychonomic Bulletin & Review* 1: 429-438.

Fendt, M. und Fanselow, M. S. (1999): The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 23: 743-760.

Glotzbach, E., Ewald, H., Andreatta, M., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2012): Contextual fear conditioning predicts subsequent avoidance behaviour in a virtual reality environment. *Cognition & Emotion* 26: 1256-1272.

Glotzbach-Schoon, E., Tadda, R., Andreatta, M., Tröger, C., Ewald, H., Grillon, C., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2013a): Enhanced discrimination between threatening and safe contexts in high-anxious individuals. *Biological Psychology* 93: 159-166.

Glotzbach-Schoon, E., Andreatta, M., Reif, A., Ewald, H., Tröger, C., Baumann, C., Deckert, J., Mühlberger, A. und Pauli, P. (2013b): Contextual fear conditioning in virtual reality is affected by 5HTTLPR and NPSR1 polymorphisms: effects on fear-potentiated startle. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7: 31. doi:10.3389/fnbeh.2013.00031

Grillon, C., Baas, J.M.P., Cornwell, B. und Johnson, L. (2006): Context conditioning and behavioral avoidance in a virtual reality environment: effect of predictability. *Biological Psychiatry* 60: 752-759.

Kim, J.J. und Jung, M.W. (2006): Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30: 88-202.

Lonsdorf, T.B., Weike, A.I., Nikamo, P., Schalling, M., Hamm, A.O. und Öhman, A. (2009): Genetic gating of human fear learning and extinction: possible implications for Gene-Environment interaction in anxiety disorder. *Psychological Science* 20: 198-206.

Luyten, L., Vansteenwegen, D., van Kuyck, K., Deckers, D. und Nuttin, B. (2011): Optimization of a contextual conditioning protocol for rats using combined measurements of startle amplitude and freezing: The effects of shock intensity and different types of conditioning. *Journal of Neuroscience Methods* 194: 305-311.

Mineka, S. und Zinbarg, R. (2006): A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: it's not what you thought it was. *The American Psychologist* 61: 10-26.

Schinka, J.A., Busch, R.M. und Robichaux-Keene, N. (2004): A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Molecular Psychiatry* 9: 197-202.

Tröger, C., Ewald, H., Glotzbach, E., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2012): Does pre-exposure inhibit fear context conditioning? A Virtual Reality Study. *Journal of Neural Transmission* 119: 709-719.

Vansteenwegen, D., Iberico, C., Vervliet, B., Marescau, V. und Hermans, D. (2008): Contextual fear induced by unpredictability in a human fear conditioning preparation is related to the chronic expectation of a threatening US. *Biological Psychology* 77: 39-46.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

Kurzbiografien

Evelyn Glotzbach-Schoon ist Doktorandin im Sonderforschungsbereich „Furcht, Angst, Angsterkrankungen" (SFB TRR 58) im Teilprojekt B01 bei Prof. Dr. Paul Pauli und Prof. Dr. Andreas Mühlberger. Sie studierte von 2003 bis 2008 Psychologie an der Universität Würzburg.

Dr. Marta Andreatta ist Habilitandin in der Arbeitsgruppe „Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie" von Prof. Dr. Paul Pauli. Sie studierte zunächst Psychologie an der Universität Padua (Italien) und promovierte 2010 über assoziatives Lernen im Co-Tutela-Verfahren an der Universität Würzburg (Prof. Dr. P. Pauli) und der Universität Padua (Prof. Dr. A. Angrilli).

Prof. Dr. Andreas Mühlberger leitet seit Dezember 2012 den neu gegründeten Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie an der Universität Regensburg. Er hat in Würzburg Psychologie studiert und anschließend im Graduiertenkolleg Neurobiologie an der Universität Tübingen promoviert. 2001 ist er nach Würzburg zurück gewechselt und hat 2007 am Lehrstuhl für Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie der Universität Würzburg seine Habilitation abgeschlossen. Seine Forschungsschwerpunkte sind Entstehung und Behandlung von Angststörungen, insbesondere unter Verwendung von virtueller Realität. Dies beinhaltet grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen, z. B. die Untersuchung von interindividuellen Unterschieden bei der Kontextkonditionierung, und auch Anwendungsfragen, z. B. Evaluation und Optimierung von psychotherapeutischen Interventionen.

Prof. Dr. Paul Pauli leitet seit 2001 den Lehrstuhl für Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie an der Universität Würzburg. Er hat an der Universität Tübingen Psychologie studiert und war anschließend Forschungsstipendiat am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Nach seiner Promotion 1991 wurde er Assistent und Oberassistent bei Prof. Birbaumer an der Universität Tübingen, wo er 1997 habilitierte; 2000 war er Chair of Clinical Psychology Research an der University of Southampton, England. Er ist Sprecher des DFG-Graduiertenkollegs RTG 1253 „Die Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung", stellvertretender Sprecher der Sektion Neurowissenschaften der Graduate School of Life Sciences der Universität Würzburg und DFG-Vertrauensdozent an der Universität Würzburg.

Korrespondenzadressen

Dipl.-Psych. Evelyn Glotzbach-Schoon
Lehrstuhl für Psychologie I
(Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie)
Universität Würzburg
Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg
Tel.: +49 931 3180176
Fax: +49 931 3182733
E-Mail: evelyn.glotzbach@psychologie.uni-wuerzburg.de

Dr. Marta Andreatta
Lehrstuhl für Psychologie I
(Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie)
Universität Würzburg
Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg
Tel.: +49 931 3180167
Fax: +49 931 3182733
E-Mail: marta.andreatta@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Andreas Mühlberger
Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie
Universität Regenburg
Universitätsstr. 31, 93053 Regensburg
Tel.: + 49 941 6309158 50
E-Mail: andreas.muehlberger@ur.de

Prof. Dr. Paul Pauli
Lehrstuhl für Psychologie I
(Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie)
Universität Würzburg
Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg
Tel.: +49 931 3182843
Fax: +49 931 3182733
E-Mail: pauli@psychologie.uni-wuerzburg.de

© *Springer-Verlag GmbH 2013*

Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

Ahrens, Dr. Birgit (Freiburg)
Berger, Michael (Göttingen)
Canova, Carlos (Jülich)
Jalligampala, Archana (Tübingen)
Niemann, Claudia (Bremen)
Ott, Torben (Tübingen)
Schul, Daniela (Kempten)
Soriano Florez, Marta (Tübingen)
Weise, Dr. Alexandra (Bochum)

Der Mitgliedsstand zum 8. August 2013 beträgt 2.170 Mitglieder.

Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen

Katharina Domschke

Zusammenfassung

Die Entstehung von Angsterkrankungen ist komplex-genetisch mit einem Zusammenwirken von genetischen Faktoren (Heritabilität: 32-67%) und zahlreichen Umweltfaktoren. Mehrere chromosomale Risikoregionen und mögliche risikoerhöhende genetische Varianten wurden bereits identifiziert, wobei insbesondere das Neuropeptid S-Rezeptor-Gen (*NPSR1*) kürzlich als vielversprechendes neues Vulnerabilitätsgen von Angst beschrieben wurde. Gen-Umwelt-Interaktionsstudien und epigenetische Untersuchungen belegen die komplexe Interaktion von genetischen Faktoren und psychosozialen Einflüssen bei der Entstehung von Angsterkrankungen. Die Untersuchung intermediärer Phänotypen von Angsterkrankungen wie z.B. neuraler Aktivierungsmuster oder des Schreckreflexes tragen zur funktionellen Charakterisierung von genetischen Risikovarianten bei. Erste therapiegenetische Untersuchungen zeigen einen genetischen Einfluss auf pharmakotherapeutische und psychotherapeutische Interventionen bei Angsterkrankungen. Die Identifikation von Risikogenen der Angst hat zwar derzeit noch keinen prädiktiven oder diagnostischen Wert, kann aber über das bessere Verständnis der neurobiologischen Mechanismen zur Entwicklung innovativer sowie individualisierter Therapieansätze beitragen.

Abstract

The pathogenesis of anxiety disorders is multifactorial with an interaction of genetic (heritability estimates: 32-67%) and environmental factors. Molecular genetic studies point to some anxiety risk loci and vulnerability genes, with particular support for the neuropeptide S receptor gene (*NPSR1*) as a promising novel candidate. Additionally, risk genes and stressful life events have been reported to interactively influence the risk of anxiety disorders, potentially mediated by epigenetic processes. Intermediate phenotypes of anxiety such as neural activation patterns or the startle reflex have been shown to be partly driven by genetic variants. Pharmaco- and psychotherapy-genetic studies provide evidence for certain risk genes to confer interindividual variability in response to therapeutic interventions in anxiety disorders. Genetic research in anxiety disorders, though presently of no diagnostic or predictive value, might contribute to the development of innovative and individually tailored therapeutic approaches for patients with anxiety disorders.

Keywords: molecular genetics; gene-environment interaction; imaging genetics; epigenetics; pharmacogenetics

Als Angsterkrankungen werden nach der europäischen International Classification of Diseases (ICD-10) die „Phobischen Störungen", d.h. objekt- oder situationsgebundene Angsterkrankungen, die mit einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten einhergehen, und die sogenannten "Anderen Angststörungen", die sich nicht auf ein spezifisches Objekt oder eine bestimmte Situation beziehen, verstanden (Abbildung 1).

Zu den „Phobischen Störungen" zählen die *Agoraphobie*, d.h. die Furcht vor Menschenmengen, öffentlichen Plätzen oder Reisen fern von zu Hause, die *Soziale Phobie*, d.h. die unangemessene Furcht vor sozialen Situationen, leistungsbezogenem Versagen und interpersonaler kritischer Bewertung, sowie die *Spezifischen Phobien*, d.h. die irrationale Furcht vor bestimmten Situationen oder Objekten wie Tieren, engen Räumen, großer Höhe, Flugzeugen oder Blut-/Spritzen-assoziierten Situationen. Objekt- bzw. situationsunspezifische Angsterkrankungen umfassen die *Panikstörung*, d.h. unvorhersehbar auftretende wiederkehrende schwere Angstattacken einhergehend mit Herzklopfen, Brustschmerzen, Erstickungsgefühlen, Schwindel und Entfremdungsgefühlen (Depersonalisation oder Derealisation) sowie der Furcht zu sterben oder die Kontrolle zu verlieren, sowie die *Generalisierte Angststörung*, die durch frei flottierende Angst, übertriebene zukunftsgerichtete Sorgen und Katastrophenerwartung bzgl. Nahestehender und eine autonom-nervöse Hyperaktivität gekennzeichnet ist.

Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen: Die 12-Monatsprävalenz beträgt nach einer aktuellen Studie 14 Prozent, d.h. 14% der Bevölkerung in Europa – entsprechend 61,5 Millionen Menschen – sind oder waren in den letzten 12 Monaten von einer Angsterkrankung betroffen. Weiterhin gehen Angsterkrankungen als viertteuerste neuropsychiatrische Erkrankungsgruppe in Europa mit einer hohen sozioökonomischen Belastung einher. Frauen leiden etwa zwei- bis dreimal häufiger an einer Angsterkrankung als Männer.

Die Entstehung von Angsterkrankungen ist – wie auch die des Bluthochdrucks, des Diabetes mellitus oder von Asthma – komplex mit einem Zusammenwirken von biologischen Faktoren, Umweltfaktoren (z.B. Kindheitstraumata, gegenwärtige belastende Lebensereignisse) und psychologischen Mechanismen (z.B. Konditionierung, psychophysiologisches Krankheitsmodell, psychodynamische Krankheitsmodelle). Unter den biologischen Ursachen von Angsterkrankungen sind genetische Faktoren, die sich auf verschiedensten Ebenen wie der Expression von Rezeptoren oder Transportern, dem Neurotransmitterhaushalt, der neuronalen Netzwerkebene oder neurophysiologischen/neuropsychologischen Phänotypen auswirken, ganz besonders hervorzuheben. In diesem Artikel wird daher die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung von Angsterkrankungen – beginnend mit der klinisch-genetischen und molekulargenetischen Forschung über Gen-Umwelt-Interaktionsstudien („GxE" Studien), epigenetische Untersuchungen, „*Imaging Genetics*" Studien und die Genetik weiterer intermediärer Phänotypen bis hin zu pharmako-/psychotherapiegenetischen Studien (Abbildung 2) – in groben Zügen beleuchtet und im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Implikationen sowie ethische Aspekte diskutiert. Für eine detailliertere bzw. weiterführende Darstellung dieses Themengebiets sei auf Übersichtsartikel und Buchkapitel (z.B. Domschke und Deckert 2012; Domschke et al. (2012): Genetik von Angststörungen. In: Rupprecht, R. und Kellner M. (Hrsg.)

Angststörungen. Klinik, Forschung, Therapie. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 18-138, ISBN 978-3-17-021085-1) bzw. auf die entsprechenden Kapitel in der aktuellen Ausgabe besonders hinsichtlich der Genetik des neuronalen Angstnetzwerks (Wotjak und Pape in dieser Ausgabe), der Interaktion von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bei der Entstehung von Angst (Sachser und Lesch in dieser Ausgabe) sowie der genetischen Risikofaktoren von neuropsychologischen Phänotypen wie der Kontextkonditionierung (Glotzbach-Schoon et al. in dieser Ausgabe) hingewiesen.

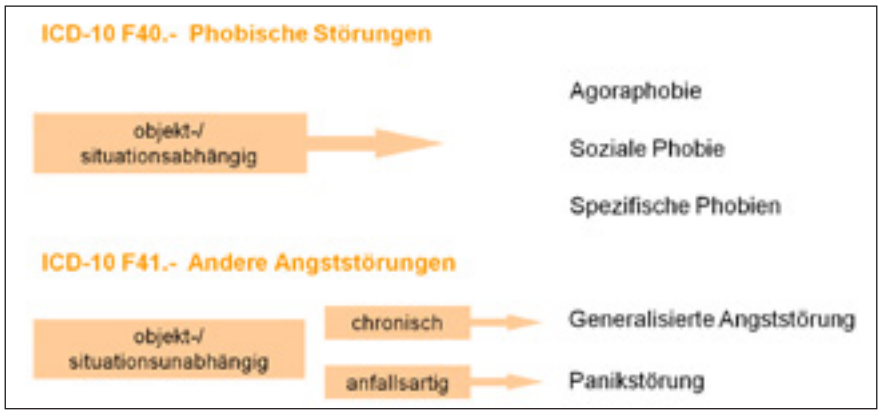


Abb. 1: Klassifikation der Angsterkrankungen nach der International Classification of Diseases (ICD-10)

Klinische Genetik

Der Beitrag genetischer Faktoren zur Entstehung einer Erkrankung lässt sich über klinisch-genetische Studien, die Familienstudien, Zwillingsstudien, Adoptionsuntersuchungen und Untersuchungen zum Erbgang (Segregationsstudien) umfassen (Exkurs 1), näher definieren.

Familienstudien konnten für die Panikstörung, die Generalisierte Angststörung und die Spezifischen Phobien mit einem im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa drei- bis fünffach erhöhtem Erkrankungsrisiko bei Angehörigen ersten Grades eine erhöhte „Familialität" dieser Angsterkrankungen feststellen.

Eine erhöhte Familialität gilt als Hinweis auf das Wirken genetischer Faktoren, wobei die in Familienstudien gefundene Risikoerhöhung nicht zwingend genetisch bedingt sein muss, da Familien neben ihrer genetischen Ausstattung auch Umweltfaktoren wie z.B. bestimmte Erziehungsstile und traumatische Lebensereignisse gemeinsam sein können. Zur genaueren Bestimmung des tatsächlichen Anteils der genetischen Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung werden daher Zwillingsstudien herangezogen. Nach einer Metaanalyse liegt die Heritabilität von Angsterkrankungen zwischen 32 und 67% (Tabelle 1), wobei die jeweils verbleibende Varianz durch individuelle Umwelteinflüsse erklärt wird (Hettema et al. 2001).

Diesem genetischen Einfluss auf die Entstehung von Angsterkrankungen liegt allerdings kein eindeutiger Erbgang nach Mendel'schen Mustern zugrunde, wie dies bei monogenetischen Erkrankungen (z.B. Chorea Huntington) der Fall ist. Bei Angsterkrankungen spricht man vielmehr von sogenannten „komplex-genetischen Erkrankungen", zu deren Entstehung mehrere ‚Vulnerabilitätsgene' in individueller Kombination und/oder Wechselwirkung untereinander (‚Epistase') sowie in Interaktion mit Umweltfaktoren beitragen.

Molekulare Genetik

Die Identifikation dieser ‚Vulnerabilitätsgene' oder ‚Risikogene' ist Ziel von molekulargenetischen Untersuchungen wie z.B. Kopplungs/ „*Linkage*"-Studien und Assoziationsstudien bzw. Genom-weiten Assoziationsstudien (Exkurs 2).

Kopplungsuntersuchungen weisen auf mehrere Risikoregionen („Risikoloki") im menschlichen Genom hin, die in Familien mit Angsterkrankungen kosegregieren. Für die Panikstörung wurden potenzielle Risikoloki auf den Chromosomen 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p, für die Agoraphobie auf Chromosom 3q und für die Soziale bzw. die Spezifischen Phobien auf den Chromosomen 16q und 14p identifiziert (Abbildung 3). Die bisher berichteten Risikoloki sind allerdings noch sehr groß sind und umfassen bis zu Hunderte von Genen.

Assoziationsstudien bei Angsterkrankungen fokussierten bislang hauptsächlich auf aus Tiermodellen (z.B. Knockout-Mäuse), Provokationsstudien (z.B. Cholezystokinin (CCK)-Challenge, Koffein-Challenge) oder psychopharmakologischen Überlegungen (z.B. Wirksamkeit von selektiven Sero-

Exkurs 1

Klinische Genetik

Familienstudien treffen über den Vergleich des Erkrankungsrisikos von Angehörigen Betroffener mit dem in der Allgemeinbevölkerung eine Aussage über die sogenannte „Familialität", also die Summe gemeinsamer familiärer Umwelteinflüsse und genetischer Faktoren bei der Entstehung einer Erkrankung. *Zwillingsstudien* vergleichen die sogenannte Konkordanz, d.h. das Vorliegen der Erkrankung bei beiden Zwillingen, zwischen eineiigen (monozygoten) und zweieiigen (dizygoten) Zwillingspaaren. Signifikant höhere Konkordanzraten bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen lassen auf den Einfluss genetischer Faktoren („Heritabilität") schließen. *Adoptionsuntersuchungen* prüfen, ob das Erkrankungsrisiko in den biologischen Eltern oder den Adoptiveltern begründet liegt, und treffen damit ebenfalls eine Aussage über den Anteil der genetischen Komponente in der Genese der Erkrankung. *Segregationsanalysen* erlauben Rückschlüsse auf die Art des Erbganges auf Basis der klassischen Mendel'schen Vererbungsgesetze.

Tab. 1: Beitrag genetischer Faktoren („Heritabilität") zur Pathogenese von Angsterkrankungen; CI: 95% Konfidenzintervall; nach Hettema et al. 2001.

	Heritabilität
Agoraphobie	67% (CI 24%-63%)
Soziale Phobie	51% (CI 39%-64%)
Blut-Spritzen-Phobie	59% (CI 43%-78%)
Panikstörung	48% (CI 41%-54%)
Generalisierte Angststörung	32% (CI 24%-39%)

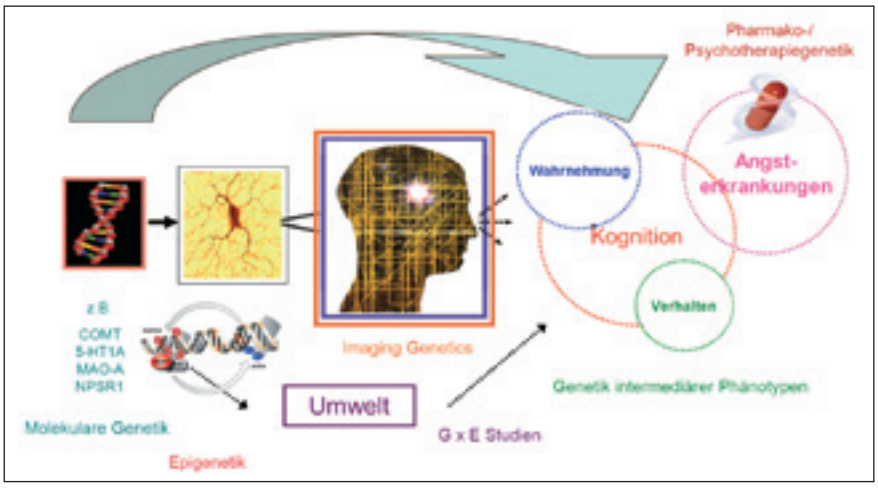


Abb. 2: Patho-Genetik von Angsterkrankungen
Varianten z.B. in den Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*), Monoaminoxidase A (*MAO-A*) und Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*)-Genen scheinen das Risiko für Angsterkrankungen – ggf. über eine epigenetische Ebene vermittelt – in Interaktion mit Umweltfaktoren (G x E; „gene-environment-interaction") zu erhöhen und wirken in der Pathogenese von Angsterkrankungen auf verschiedenen Ebenen wie der zellulären Ebene (z.B. Expression von Rezeptoren oder Transportern, Neurotransmitterhaushalt) und der neuronalen Netzwerkebene („Imaging Genetics") sowie durch die Beeinflussung krankheitsrelevanter neurophysiologischer oder neuropsychologischer Merkmale („intermediäre Phänotypen"). Weiterhin scheinen genetische Faktoren den Erfolg einer Pharmako- bzw. Psychotherapie bei Angsterkrankungen mit zu bestimmen. Abb. modifiziert nach Daniel R. Weinberger, MD, Second International Imaging Genetics Program, 2006 (http://www.imaginggenetics.uci.edu/presentations/2006/Weinberger_2006.pdf)

Exkurs 2

Molekulare Genetik

Bei *Kopplungs-/„Linkage"-Untersuchungen* wird geprüft, ob bestimmte Varianten genetischer Marker in Familien nur oder überzufällig häufig bei den Erkrankten auftreten. Die Methode der Kopplungsuntersuchung erlaubt hypothesenfrei die Lokalisation von für die Krankheit womöglich kausal relevanter Chromosomenabschnitte. Bei komplexen Erkrankungen ist ihre Sensitivität jedoch meist zu gering, nachdem Vulnerabilitätsgene nur einen jeweils kleinen Beitrag zur Entstehung der Erkrankung leisten. *Assoziationsstudien* untersuchen im Gegensatz zu den hypothesenfreien Kopplungsuntersuchungen typischerweise sogenannte Kandidatengene, d.h. Gene, für die a priori eine Rolle bei der Entstehung der zu untersuchenden Erkrankung angenommen wird. So wird die Häufigkeit des Auftretens einer vermutlich relevanten genetischen Variante (Polymorphismus) in einer Stichprobe von erkrankten Personen und in einer Stichprobe nicht erkrankter oder für die Gesamtpopulation repräsentativer Personen verglichen. Wird der genetische Marker signifikant häufiger im Patientenkollektiv gefunden als bei den Kontrollen, kann geschlossen werden, dass entweder die Variante selbst oder eine im Kopplungsungleichgewicht mit dem untersuchten Marker („*linkage disequilibrium*") gelegene Variante einen Vulnerabilitätsfaktor für die jeweilige Erkrankung darstellt. Diese Methode hat bei entsprechender Stichprobengröße den Vorteil einer hohen Sensitivität auch für Gene mit sehr kleinem Beitrag zur Entstehung der Erkrankung (Erhöhung des relativen Risikos um einen Faktor zwei oder Beitrag zur Gesamtvarianz von 2% bis 3%). Ein weiterer Ansatz, der erst in jüngster Zeit aufgrund der Vervollständigung der Sequenzierung des menschlichen Genoms und der Fortschritte in der notwendigen Hochdurchsatz-Genotypisierungstechnik möglich geworden ist, sind sogenannte *Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS)*. Hier werden mehrere hunderttausend, das gesamte menschliche Genom repräsentierende Marker hypothesenfrei auf Assoziation mit der betreffenden Erkrankung untersucht, wovon man sich neben robusteren Befunden auch die Identifikation neuer Kandidatengene für komplex-genetische Erkrankungen verspricht.

tonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Monoaminoxidase A (MAO-A)-Inhibitoren bei Angststörungen) abgeleitete Kandidatengene. So wurden bei der Panikstörung Assoziationen – zu denen allerdings zum Teil auch Non-Replikationen vorliegen – mit Polymorphismen in klassischen Kandidatengenen wie für den Adenosin A2A-Rezeptor (*ADORA2A*), den Cholezystokinin B-Rezeptor (*CCK-B*), die Monoaminoxidase A (*MAO-A*), die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) und den Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*) berichtet. Im Detail waren z.B. die jeweils aktiveren Allele des *COMT* val158met Polymorphismus und des *MAO-A ‚variable numbertandemrepeat'* (VNTR) Polymorphismus, die über eine erhöhte Enzymaktivität zu einer erniedrigten Verfügbarkeit von Katecholaminen und Serotonin im synaptischen Spalt führen, mit der Panikstörung assoziiert. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die jeweils aktiveren *COMT*- und *MAO-A*-Varianten spezifisch bei Frauen das genetische Risiko für die Panikstörung erhöhten, was zur biologischen Erklärung der höheren Prävalenz von Angsterkrankungen bei Frauen im Vergleich zu Männern beitragen könnte. Varianten in den Genen für den Dopamintransporter (*DAT1*), den Serotonin 2A-Rezeptor (*HTR2A*), *COMT* und *MAO-A* scheinen eine Rolle bei der Sozialen Phobie, den Spezifischen Phobien bzw. der Generalisierten Angststörung zu spielen. Die bisherigen Assoziationsbefunde sind allerdings bis auf wenige Ausnahmen noch als vorläufig zu bewerten und zudem mit Risikoerhöhungen meist um einen Faktor kleiner 2, also mit einem relativ kleinen Effekt verbunden (zur Übersicht siehe Domschke und Deckert 2012).

In jüngster Zeit gilt neben den klassischen Neurotransmittersystemen vor allem der Rolle von Neuropeptiden großes wissenschaftliches Interesse: Neben dem Neuropeptid Y-System wurde auf der Basis von Tiermodellen das Neuropeptid S (NPS)-System, das u.a. über eine hohe Expression im Locus coeruleus eng mit der noradrenergen Transmission verknüpft ist, als vielversprechender neuer Kandidat bei der Pathogenese von Angst und „*Arousal*", d.h. ängstlicher Übererregbarkeit in Form von erhöhter Aufmerksamkeit, Wachheit oder Reaktionsbereitschaft, propagiert. So wurde in Tierstudien ein anxiolytischer, jedoch gleichzeitig „*Arousal*" erhöhender Effekt von NPS selbst, einem 20 Aminosäuren umfassenden Peptid, wie auch von Agonisten am Neuropeptid S-Rezeptor (NPSR) gefunden. Reziprok zeigten

Knockout-Mäuse für den Neuropeptid S-Rezeptor ein erhöhtes Angst-ähnliches Verhalten und gleichzeitig reduziertes Explorationsverhalten. Das für den Neuropeptid S-Rezeptor kodierende Gen (*NPSR1*) liegt beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 7 (7p14.3) in einer Region, die in Kopplungsstudien als potenzieller Risikolokus für die Panikstörung identifiziert wurde (siehe oben). Ein sogenannter SNP (‚*single nucleotide polymorphism*'), d.h. ein Einzelbasenaustausch, im *NPSR1*-Gen (rs324981 A/T) führt zu einem Aminosäureaustausch von Asparagin zu Isoleucin (Asn/Ile), wobei das T-Allel (Ile) mit einer erhöhten NPSR-Expression und einer bis zu zehnfach erhöhten Effektivität von NPS am Rezeptor einhergeht. Nachdem das *NPSR1*-Gen also aufgrund seiner chromosomalen Lokalisation und basierend auf Befunden in Tiermodellen als exzellentes positionelles wie auch funktionelles Kandidatengen der Angst gelten kann, wurde die Rolle genetischer Variation des Neuropeptid S-Systems bei der Entstehung von Angst beim Menschen untersucht. Hierbei wurde das aktivere *NPSR1* T-Allel in mehreren unabhängigen Stichproben sowohl mit Panikstörung als auch mit der dimensionalen Variable der Angstsensitivität bei gesunden Probanden assoziiert gefunden (Domschke et al. 2011), was möglicherweise über die „*Arousal*"-erhöhende Wirkung von NPS erklärt werden kann.

Erste *Genom-weite Assoziationsuntersuchungen* (GWAS), bei denen das gesamte Genom hypothesenfrei auf Assoziation mit der betreffenden Erkrankung untersucht wird, erbrachten Hinweise auf bislang noch nicht mit der Pathogenese der Panikstörung in Verbindung gebrachte Kandidatengene. So wurde z.B. eine Genvariante des Transmembranproteins 132D (*TMEM132D*), welche zu einer erhöhten Expression dieses Proteins u.a. im frontalen Kortex führt, mit Panikstörung assoziiert gefunden. Zudem wurde in Tiermodellen gezeigt, dass Angst-ähnliches Verhalten bei der Maus mit einer Überexpression von Tmem132d mRNA im anterioren Cingulum, einer für die Verarbeitung von Angst-relevanten Stimuli relevanten Hirnregion, korreliert. Basierend auf diesen translationalen Ergebnissen gilt *TMEM132D* als vielversprechendes neues Risikogen für Angst, das ggf. über eine Störung der kortiko-limbischen Interaktion während der emotionalen Reizverarbeitung die Vulnerabilität speziell für die Panikstörung zu beeinflussen scheint (Erhardt et al. 2011).

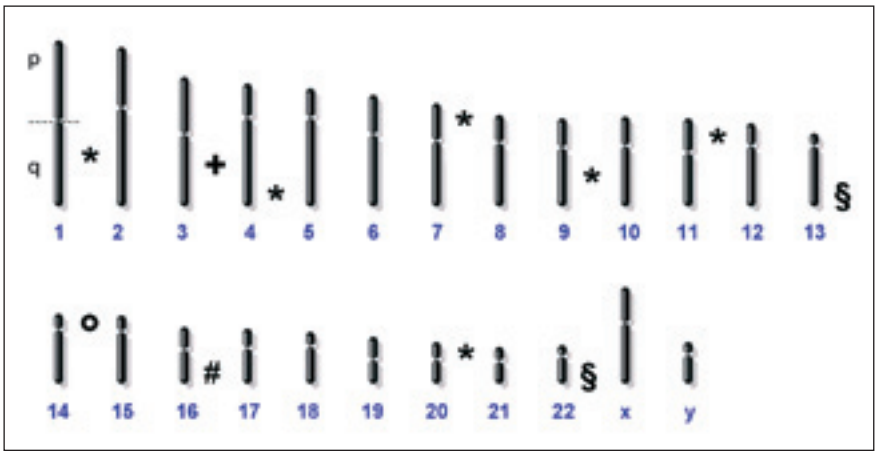


Abb. 3: Molekulare Genetik: Kopplungsbefunde bei Angsterkrankungen
Kopplungsuntersuchungen weisen auf mehrere chromosomale Risikoregionen („Risikoloki") für Angsterkrankungen hin. Die bislang am robustesten gefunden Risikoloki für die verschiedenen Angsterkrankungen sind jeweils rechts der Chromosomen angegeben: * = Panikstörung/Panikattacken; § = Paniksyndrom; + = Agoraphobie; ° = Spezifische Phobien; # = Soziale Phobie (siehe auch Abb. in Domschke, K., Jacob, C., Gajewska, A., Warrings, B. und Deckert, J. (2012): Genetik von Angststörungen. In: Rupprecht, R. und Kellner, M. (Hrsg.) *Angststörungen. Klinik, Forschung, Therapie.* Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 118-138; ISBN 978-3-17-021085-1)

Gen-Umwelt-Interaktionsstudien

Nachdem Familien- und Zwillingsstudien neben einem signifikanten Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Angsterkrankungen auch deutliche Hinweise auf die Rolle von Umweltfaktoren erbracht haben und aus Tiermodellen bekannt ist, dass die Auswirkungen negativer Lebensereignisse auf die Entwicklung des Angstphänotyps maßgeblich durch die genetische Disposition des Tiers beeinflusst sind (siehe im Detail Sachser und Lesch in dieser Ausgabe), liegt ein weiterer Schwerpunkt der genetischen Forschung auf Gen-Umwelt-Interaktionsstudien („*gene x environment*"; „GxE" Studien). Als risikoerhöhende Umweltfaktoren bei der Entstehung von Angsterkrankungen wurden sowohl kritische Lebensereignisse kurz vor Erkrankungsbeginn (z.B. Erkrankungen/Verletzungen, Todesfälle, Trennungen/Scheidungen, finanzielle Probleme, etc.) als auch belastende Lebensereignisse während der Kindheit (emotionaler und/oder körperlicher Missbrauch, emotionale und/oder körperliche Vernachlässigung, sexuelle Gewalt) identifiziert.

So wurde ein interaktiver Effekt des kürzeren, weniger aktiven S-Allels der Serotonintransporter *5-HTTLPR*-Genvariante

Exkurs 3

Epigenetik

Epigenetische Prozesse umfassen Mechanismen, die die Aktivität von Genen oder sogar ganzen Chromosomenabschnitten wesentlich mitbestimmen, wie z.B. die Methylierung der Base Cytosin (MeC) in Cytosin/Guanin-reichen Regionen („*CpG Islands*") in der Steuerungsregion eines Gens („Promotor") oder die Acetylierung von Histonen, um die die DNA gepackt ist. Die Methylierung eines Gens durch die DNA-Methyltransferase (DNMT) kann dazu führen, dass die DNA weniger gut ablesbar, d.h. in geringerem Ausmaß in RNA transkribierbar ist, und damit das Gen in inaktiver Form vorliegt („*silencing*"). Eine Acetylierung von Histonen führt hingegen vermutlich zu einer vermehrten Genaktivität bzw. Proteinexpression, indem der DNA-Strang „entpackt" wird und damit für die RNA-Polymerase besser abzulesen ist. Epigenetische Prozesse sind – im Gegensatz zur statischen DNA selbst – flexible und zeitlich dynamische Mechanismen, die wesentlich von Umweltfaktoren beeinflusst werden. Dementsprechend könnte epigenetischen Mechanismen eine bedeutende Funktion an der Schnittstelle von genetischen Risikofaktoren und Umweltfaktoren bei der Entstehung von komplex-genetischen Erkrankung zukommen.

und belastenden Lebensereignissen auf Angsterkrankungen im allgemeinen gefunden, was in Zusammenschau mit ähnlichen Befunden bei Rhesusaffen und Serotonintransporter-Knockout-Mäusen auf eine entscheidende Rolle des Serotonintransporter-Gens im Zusammenspiel mit widrigen Umwelteinflüssen bei der Entstehung von Angst und Angsterkrankungen hinweist (siehe im Detail Sachser und Lesch in dieser Ausgabe). Die Generalisierte Angststörung scheint interaktiv von Neuropeptid Y (*NPY*)-Genvariation und Exposition gegenüber traumatischen Ereignissen beeinflusst zu sein. Weiterhin wurde ein interaktiver Einfluss des kürzeren S-Allels der Serotonintransporter *5-HTTLPR*-Genvariante sowie des Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*) T-Risikoallels mit belastenden Kindheitserlebnissen oder erst kürzlich erlebten traumatischen Ereignissen auf den dimensionalen Phänotyp der Angstsensitivität beobachtet (z.B. Klauke et al. im Druck).

Epigenetik

Trotz dieser ersten vielversprechenden Ergebnisse auf dem Feld der Genetik und der Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bei Angsterkrankungen muss festgestellt werden, dass zu diesen Befunden in der Literatur auch Nicht-Replikationen oder gegensätzliche Befunde vorliegen. Weiterhin scheinen die bereits identifizierten Risikogene mit individuellen Effekten von 2-3% nur einen kleinen Teil der Gesamt-Heritabilität auszumachen, sodass sich das Feld der psychiatrischen Genetik mit der sogenannten „*hidden heritability*“ konfrontiert sieht. Neben einer mangelnden statistischen Power der einzelnen Studien, Unzulänglichkeiten des a priori Kandidatengenansatzes, ethnisch unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen (Populations-Stratifikation) oder der hohen Komplexität des untersuchten klinischen Phänotyps werden in jüngster Zeit epigenetische Prozesse als mögliche Ursache der „*hidden heritability*“ vermutet (Exkurs 3).

Spezifisch mit Blick auf Angsterkrankungen beim Menschen liegt bislang nur eine Studie bei der Panikstörung vor: So wurde kürzlich in einer Stichprobe von 65 Patienten mit Panikstörung eine signifikante Assoziation von DNA-Hypomethylierung des Monoaminoxidase A-Gens (*MAO-A*) mit der Erkrankung insbesondere bei Frauen gefunden. Unter der Annahme einer Zunahme der Genexpression durch Abnahme der Methylierung würde eine *MAO-A*-Hypomethylierung zu einer erhöhten Aktivität der Monoaminoxidase A und damit einer verminderten Verfügbarkeit von Noradrenalin und Serotonin führen, was bei Angsterkrankungen pathomechanistisch relevant sein könnte. Interessanterweise schienen in dieser Studie negative Lebensereignisse mit einer Hypomethylierung des *MAO-A*-Gens und damit ggf. einer Risikoerhöhung, positive Lebensereignisse mit einer relativen Hypermethylierung und damit womöglich einer Resilienzerhöhung bzgl. Angsterkrankungen einherzugehen (Domschke et al. 2012).

Genetik intermediärer Phänotypen

Bisherige molekulargenetische Untersuchungen wurden vorrangig in Stichproben von Patienten durchgeführt, deren jeweilige Angsterkrankung nach operationalisierten Kriterien der amerikanischen bzw. europäischen Klassifikationssysteme (DSM-IV bzw. ICD-10) diagnostiziert wurde. Diese Krankheitsphänotypen setzen sich jedoch aus einer Reihe unterschiedlicher, ätiologisch möglicherweise heterogener psychopathologischer und neurobiologischer Merkmale sowie Schwere- und Verlaufscharakteristika zusammen. Dies erschwert die Identifikation von Risikogenen, die womöglich jeweils nur für die Ausprägung einzelner Erkrankungsmerkmale verantwortlich sind. Bei der Untersuchung genetischer Risikofaktoren für komplex-genetische Erkrankungen, also auch für Angsterkrankungen, wird daher zunehmend das Konzept der sogenannten „intermediären Phänotypen“ bzw. „Endophänotypen“ verfolgt. Intermediäre Phänotypen stellen mit der Krankheit assoziierte, eng umschriebene psychopathologische oder neurobiologische Charakteristika dar, von denen ein unmittelbarerer kausaler Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden Genotyp erwartet wird. Als intermediäre Phänotypen von Angsterkrankungen dienen z.B. neurophysiologische Marker wie sympathikotone Reaktionen, Kohlendioxid(CO2)-/Cholezystokinin(CCK4)-Reaktivität oder der *Startle Reflex* (Schreck-Reflex) sowie Angst-relevante neuropsychologische Phänotypen wie z. B. „*behavioral inhibition*“ (Verhaltenshemmung), „*trait anxiety*“ (Eigenschaftsangst), „*harm avoidance*“ (Schadensvermeidung) oder Kontextkonditionierung (siehe im Detail Glotzbach-Schoon et al. in dieser Ausgabe). So wurde z.B. eine erhöhte sympathikotone Reaktion mit Adenosin A2A-Rezeptor (*ADORA2A*)-Varianten bei Blut-Spritzen-Phobie bzw. mit dem funktionellen Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*)-Polymorphismus bei Panikstörung in Verbindung gebracht. Der *Startle Reflex* wurde in mehreren Studien durch genetische Risikofaktoren wie z.B. funktionelle Polymorphismen in den Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), Serotonintransporter (*5-HTT*) und Adenosin A2A-Rezeptor(*ADORA2A*)-Genen beeinflusst gefunden. Kohlendioxid (CO2)-induzierte Panikattacken waren mit dem funktionellen Promotorpolymorphismus im Serotonintransporter-Gen (*5-HTTLPR*) assoziiert, der weiterhin einen Teil der genetischen Varianz der dimensionalen Phänotypen „*harm avoidance*“ und Neurotizismus in einer amerikanischen Stichprobe von gesunden Probanden erklärte. „*behavioral inhibition*“ wurde schließlich mit einem Polymorphismus des Corticotropin Releasing Hormon-Gens (*CRH*) assoziiert gefunden.

Unter der Bezeichnung „*Imaging Genetics*“ versteht man einen Forschungsansatz, bei dem Resultate aus bildgebenden Verfahren wie z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als intermediäre Phänotypen für komplex-genetische Erkrankungen zugrunde gelegt werden. Bei Angsterkrankungen liegt hier der Fokus besonders auf der Untersuchung von Regionen des neuronalen Angstnetzwerks wie z.B. der Amygdala, des anterioren Cingulums und des präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex (siehe auch Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). So wurden unter Verwendung des „*Imaging Genetics*“ Ansatzes bei der Sozialen Phobie in Provokationssituationen (öffentliches Sprechen, emotional negative Stimuli) Varianten in den Serotonintransporter (*5-HTT*) und Tryptophan-Hydroxylase 2 (*TPH2*)-Genen mit erhöhter Amygdala-Aktivität sowohl in der Positronenemissionstomographie(PET) als auch in der fMRT assoziiert gefunden. Bei der Panikstörung waren Varianten der Catechol-*O*-Methyltransferase (*COMT*) und Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*)-Gene mit einer kortikolimbischen Dysfunktion während der Verarbeitung emotionaler Reize assoziiert (zur Übersicht siehe Domschke und Dannlowski 2010). Kürzlich wurde weiterhin der bereits mit Panikstörung assoziiert gefundene Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*)-A/T Polymorphismus mit neuralen Aktivierungskorrelaten der emotionalen Reizverarbeitung in Verbindung gebracht (Abbildung 4): In Antwort auf negative emotionale Stimuli (‚*emotional faces*‘) war das *NPSR1* T-Risiko-Allel bei gesunden Probanden mit einer erhöhten

Amygdalaaktivität, bei Patienten mit Panikstörung mit einer erniedrigten Aktivität in inhibitorisch auf die Amygdala wirkenden Regionen wie dem präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex und dem anterioren Cingulum assoziiert (Dannlowski et al. 2011; Domschke et al. 2011).

Pharmako-/Psychotherapiegenetik

Für die Behandlung von Angsterkrankungen stehen eine Reihe von hocheffektiven Psychopharmaka wie z.B. selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) und der Kalzium-Kanal-Modulator Pregabalin sowie psychotherapeutische Interventionen wie die kognitive Verhaltenstherapie zur Verfügung. Allerdings sprechen ca. 30% der Patienten nicht auf die initiale Therapie an, was z.T. mehrere Umstellungsphasen und damit für die Patienten eine längere Leidenszeit bzw. das Gesundheitssystem eine höhere finanzielle Belastung bedeutet. Als Gründe für diese initiale Non-Response wurden multiple Faktoren wie Non-Compliance, d.h. unzureichende Therapietreue auf Seiten des Patienten z.B. durch Nichteinnahme oder nur unregelmäßige Einnahme der Medikation, Alter, Dauer der Erkrankung, psychische und somatische Komorbiditäten sowie Persönlichkeitsfaktoren genannt. Zusätzlich bestimmen aber auch biologische, insbesondere genetische Faktoren über ihre Wirkung auf die Pharmakodynamik und -kinetik den Erfolg einer Pharmakotherapie wie auch deren Nebenwirkungen („Pharmakogenetik"). Bzgl. des Ansprechens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva bei Angststörungen liegen bislang folgende pharmakogenetische Studien vor: Vier Untersuchungen berichten von einem signifikanten Einfluss des funktionellen Promotorpolymorphismus des Serotonintransporter-Gens (*5-HTTLPR*) auf die Therapieantwort unter SSRIs bei der Panikstörung, der Sozialen Phobie und der Generalisierten Angststörung. Bei der Panikstörung und der Generalisierten Angststörung wurde zudem ein signifikanter modulierender Einfluss des Serotonin 1A-Rezeptor-Gens (*HTR1A*) auf die Therapieresponse unter SSRIs gefunden. Das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie bei Patienten mit Generalisierter Angststörung scheint weiterhin durch Varianten in den Genen für den Serotonin 2A-Rezeptor (*HTR2A*), die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), den Corticotropin-Releasing Hormon-Rezeptor 1 (*CRHR1*), den Dopamin D3-Rezeptor (*DRD3*), das „Member 1" der „Nuclear Receptor Subfamily Group C" (*NR3C1*) sowie die Phosphodiesterase 1A (*PDE1A*) beeinflusst zu sein (z.B. Perna et al. 2005).

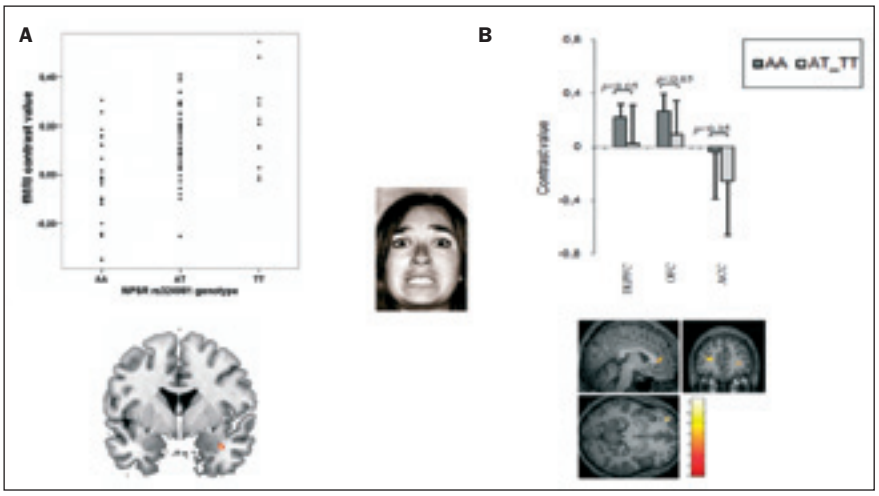


Abb. 4: „Imaging Genetics": Neuropeptid S Rezeptor (*NPSR1*) A/T-Polymorphismus und emotionale Reizverarbeitung. A) Assoziation des aktiveren *NPSR1* T-Allels mit erhöhter Amygdalaaktivierung als Antwort auf ängstliche Gesichtsreize bei gesunden Probanden (aus: Dannlowski et al. 2011) B) Assoziation des aktiveren *NPSR1* T-Allels mit erniedrigter Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), des orbitofrontalen Kortex (OFC) und des anterioren Cingulums (ACC) als Antwort auf ängstliche Gesichtsreize bei Patienten mit Panikstörung (aus: Domschke et al. 2011)

Analog zu pharmakogenetischen Ansätzen begann in jüngster Zeit die Suche nach genetischen Prädiktoren des Ansprechens auf eine psychotherapeutische Intervention bei Angsterkrankungen. So wurde bei Kindern mit Angsterkrankungen eine signifikant bessere Therapieantwort auf eine kognitive Verhaltenstherapie bei Vorliegen des homozygoten Serotonintransporter *5-HTTLPR* SS-Genotyps sowie des Nerve Growth Factor (*NGF*) rs6330 T-Allels gefunden. In ähnlicher Weise wurde bei erwachsenen Patienten mit Panikstörung ein signifikanter Einfluss von funktionellen Polymorphismen im Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) sowie im Monoaminoxidase A (*MAO-A*)-Gen auf das Ansprechen auf eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Intervention berichtet (Lonsdorf et al. 2010; Reif et al. im Druck).

Zusammenfassung und Ausblick

Die klinisch-genetische Forschung hat mit Heritabilitätswerten von 32-67% einen erheblichen Einfluss von genetischen Faktoren auf die Entstehung von Angsterkrankungen ergeben. Molekulargenetische Untersuchungen erbrachten Hinweise auf chromosomale Loki sowie einzelne Genvarianten, die das Risiko für Angsterkrankungen zu erhöhen scheinen, wie z.B. Loki auf den chromosomalen Abschnitten 1p, 3q, 4q, 7p, 9q, 11p, 14p, 15q, 16q und 20p sowie Varianten in den Genen für den Adenosin A2A-Rezeptor (*ADORA2A*), den Cholezystokinin B-Rezeptor (*CCK-B*), die Monoaminoxidase A (*MAO-A*), die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*), den Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*) und den Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*). Erste Genom-weite Assoziationsuntersuchungen (GWAS) legen bislang noch nicht vermutete neue Kandidatengene für Angsterkrankungen wie z.B. *TMEM132D* nahe. Bei Angsterkrankungen handelt es sich jedoch nicht um monogenetische, sondern vielmehr um komplex-genetische Erkrankungen, zu deren genetischem Entstehungsmechanismus eine Vielzahl von Genen mit jeweils nur kleinem Einzeleffekt beiträgt. Weiterhin stehen bei komplex-genetischen Erkrankungen, also auch Angsterkrankungen, genetische Faktoren im Zusammenspiel mit zahlreichen Umweltfaktoren. Gen-Umwelt-Interaktionsstudien erbrachten dementsprechend erste Hinweise auf eine Interaktion von belastenden Lebensereignissen mit Varianten in den Serotonintransporter (*5-HTT*), Neuropeptid Y (*NPY*) und Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*)-Genen bei der Entstehung von Angst und Angsterkrankungen. Über die relativ statische DNA-Ebene hinaus scheinen dynamische epigenetische Mechanismen wie z.B. eine alterierte DNA-Methylierung des Mono-

aminoxidase A-Gens (*MAO-A*) in Interaktion mit Umweltfaktoren eine Rolle bei der Pathogenese der Angst zu spielen. Die Untersuchung intermediärer Phänotypen von Angsterkrankungen, wie z.B. unter Verwendung des sogenannten „*Imaging Genetics*“ Ansatzes, weist auf eine funktionelle Auswirkung von genetischen Risikofaktoren auf neuronaler Netzwerkebene hin. So konnten z.B. Varianten in den Genen für den Serotonintransporter (*5-HTT*), die Tryptophan-Hydroxylase 2 (*TPH2*) die Catechol-*O*-Methyltransferase (*COMT*), den Serotonin 1A-Rezeptor (*HTR1A*) und den Neuropeptid S-Rezeptor (*NPSR1*) mit einer dysfunktionalen kortiko-limbischen Interaktion bei der Verarbeitung emotionaler Reize in Verbindung gebracht werden. Schließlich liegen therapiegenetische Studien vor, die einen Einfluss z.B. der *5-HTT*, *HTR1A*, *HTR2A*, *COMT, CRHR1*, *DRD3*, *NR3C1* und *PDE1A*-Gene auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva zeigen. Analog dazu weisen erste psychotherapiegenetische Studien darauf hin, dass der Erfolg einer kognitiven Verhaltenstherapie ebenfalls genetisch (z.B. *5-HTT, NGF*, *COMT*, *MAO-A*) mitbestimmt zu sein scheint.

Die zukünftige Erforschung der Genetik von Angsterkrankungen wird auf molekulargenetischer Ebene neben Genomweiten Assoziationsstudien in größeren und klinisch detailliert charakterisierten Kollektiven das Augenmerk auf die noch umfassendere Untersuchung von beispielsweise die gesamte genomische Region eines Gens repräsentierenden sogenannten ‚*tagging single nucleotide polymorphisms* (SNPs)‘ sowie von epistatischen, d.h. interaktionellen Effekten von Varianten in mehreren Genen richten müssen. Weiterhin werden die Untersuchung von *micro RNAs* und ‚*copy number variations*‘ (CNV), d.h. Deletionen oder Duplikationen größerer Teile des Genoms, sowie ‚*pathway*‘-Analysen, die den Einfluss von Varianten in Genen einer Kette funktionell miteinander interagierender Elementen wie z.B. einer Signalkaskade von Rezeptor- bis Zellkernebene verfolgen, und ‚*next generation sequencing*‘ Techniken wie Exomsequenzierung Schwerpunkte der genetischen Forschung auf dem Gebiet der Angsterkrankungen darstellen. Dabei muss auch die Frage nach der funktionellen Konsequenz der assoziiert gefundenen genetischen Varianten beispielsweise auf Expressions- oder Proteinebene noch befriedigender beantwortet werden. Zukünftige Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen (G x E) sind prinzipiell auch im Rahmen eines Genom-weiten G x E-Ansatzes denkbar und können Aufschluss über den in klinisch-genetischen Studien nahegelegten interaktionellen Effekt von genetischen Risikofaktoren und kumulativen versus spezifischen kritischen Lebensereignissen bzw. Risiko- versus Resilienz-erhöhenden Lebensereignissen bei der Entstehung von Angsterkrankungen geben. Auf der klinischen Ebene kann die weitere Spezifizierung von für Angststörungen relevanten intermediären Phänotypen wie z.B. einer erhöhten interozeptiven Sensitivität oder des „*phasic fear*“ (schnell an- und wieder abflutende Furcht vor gut spezifizierten Stimuli) versus „*sustained fear*“ (eher langandauernde Angst bzw. antizipatorische Anspannung durch unspezifische und nicht gut vorhersagbare Stimuli) Konzepts für genetische Studien wertvoll sein.

Trotz der oben dargestellten Erfolge genetischer Forschung auf dem Gebiet der Angsterkrankungen muss betont werden, dass die derzeit vorliegenden Befunde keinen diagnostischen oder prädiktiven Wert besitzen, da das Netzwerk der komplex-genetischen Ätiologie der Angsterkrankungen mit einem Zusammenspiel multipler genetischer Risikovarianten und risikoerhöhender Lebensereignisse nur im Ansatz verstanden ist. Genetische Forschung dient daher derzeit hauptsächlich dem besseren grundlagenwissenschaftlichen Verständnis der Entstehung und Behandlung von Angsterkrankungen. Auf Grundlage dieses Zuwachses an Wissen um die neurobiologischen Mechanismen von Angsterkrankungen könnte genetischen Befunden allerdings insofern auch eine praktisch-klinische Bedeutung zukommen, als sie in Zukunft zur Entwicklung innovativer und individueller Therapieansätze beitragen könnten (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). So wurde z.B. – basierend auf Tiermodellen und genetischen Untersuchungen beim Menschen – das Neuropeptid S (NPS)-System als vielversprechender Kandidat bei der Pathogenese von Angsterkrankungen propagiert und kürzlich im Tiermodell auf sein therapeutisches Potenzial hin untersucht. Intranasal appliziertes Neuropeptid S übte bei Ratten eine anxiolytische Wirkung (längere Aufenthalte auf den offenen Armen des „*plus maze*“) aus (Lukas et al. 2012), womit Neuropeptid S-System modulierenden Substanzen in Zukunft womöglich auch beim Menschen eine innovative therapeutische Rolle zukommen könnte. Weiterhin ist denkbar, dass auf der Basis pharmako- und psychotherapiegenetischer Befunde in Zukunft individuelle prädiktive genetische Profile hinsichtlich des Ansprechens auf eine anxiolytische Therapie generiert und damit zu einer individuell angepassten, gezielten Anwendung von psychopharmako- oder psychotherapeutischen Optionen („personalisierte Medizin“), einem rascheren Behandlungserfolg wie auch einer signifikanten Kostenersparnis im Gesundheitssystem führen könnten. Grundsätzlich ist dabei – wie bei aller genetischen Forschung – zu bedenken, dass es hierbei keinesfalls um die Selektion von Betroffenen gehen darf und damit strikteste nationale und internationale ethische Vorkehrungen bzgl. Stigmatisierung, Vertraulichkeit und Datenschutz getroffen werden müssen.

Literatur

Dannlowski, U., Kugel, H., Franke, F., Stuhrmann, A., Hohoff, C., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Suslow, T., Arolt, V., Heindel, W. und Domschke, K. (2011): Neuropeptide-S (NPS) receptor genotype modulates basolateral amygdala responsiveness to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology* 36: 1879-1885.

Domschke, K. und Dannlowski, U. (2010): Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage* 53: 822-831.

Domschke, K. und Deckert, J. (2012): Genetics Of Anxiety Disorders Status Quo And Quo Vadis. *Curr Pharm Des* 18: 5691-5698.

Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., Baumann, C., Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E.B., Holsboer, F., Gerlach, A. L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G.W., Strohle, A., Fehm, L., Gloster, A.T., Wittchen, H.U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A. und Deckert, J. (2011): Neuropeptide S receptor gene - converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 16: 938-948.

Domschke, K., Tidow, N., Kuithan, H., Schwarte, K., Klauke, B., Ambree, O., Reif, A., Schmidt, H., Arolt, V., Kersting, A., Zwanzger, P. und Deckert, J. (2012b): Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation - a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol* 15: 1217-1228.

Erhardt, A., Czibere, L., Roeske, D., Lucae, S., Unschuld, P.G., Ripke, S., Specht, M., Kohli, M.A., Kloiber, S., Ising, M., Heck, A., Pfister, H., Zimmermann, P., Lieb, R., Putz, B., Uhr, M., Weber, P., Deussing, J.M., Gonik, M., Bunck, M., Kebler, M.S., Frank, E., Hohoff, C., Domschke, K., Krakowitzky, P., Maier, W., Bandelow, B., Jacob, C., Deckert, J., Schreiber, S., Strohmaier, J., Nothen, M., Cichon, S., Rietschel, M., Bettecken, T., Keck, M.E., Landgraf, R., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F. und Binder, E.B. (2011): TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 16: 647-663.

Hettema, J.M., Neale, M.C. und Kendler, K.S. (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158: 1568-1578.

Klauke, B., Deckert, J., Zwanzger, P., Baumann, C., Arolt, V., Pauli, P., Reif, A. und Domschke, K. (im Druck): Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G x E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World J Biol Psychiatry*.

Lonsdorf, T.B., Ruck, C., Bergstrom, J., Andersson, G., Ohman, A., Lindefors, N. und Schalling, M. (2010): The COMTval158met polymorphism is associated with symptom relief during exposure-based cognitive-behavioral treatment in panic disorder. *BMC Psychiatry* 10: 99.

Lukas, M. und Neumann, I. D. (2012): Nasal application of neuropeptide S reduces anxiety and prolongs memory in rats: social versus non-social effects. *Neuropharmacology* 62: 398-405.

Perna, G., Favaron, E., Di, B.D., Bussi, R. und Bellodi, L. (2005): Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 30: 2230-2235.

Reif, A., Richter, J., Straube, B., Höfler, M., Lüken, U., Gloster, A.T., Weber, H., Domschke, K., Fehm, L., Ströhle, A., Jansen, A., Gerlach, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Konrad, C., Wittmann, G., Pfleiderer, B., Alpers, G.W., Pauli, P., Arolt, V., Wittchen, H.U., Hamm, A., Kircher, T. und Deckert, J. (im Druck): MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy, *Mol Psychiatry*.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

Kurzbiografie

Katharina Domschke hat Humanmedizin und Psychologie in Münster, Dublin und Boston studiert, graduierte 2002 zum ‚Master of Arts' (M.A.), promovierte 2004 zum Dr. med. und 2010 zum Ph.D., habilitierte sich 2008 an der Universität Münster und ist seit 2012 als W2-Professorin und Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Univ.-Prof. Dr. J. Deckert), Universitätsklinikum Würzburg, tätig. Dort leitet sie die Arbeitsgruppe „Funktionelle Genomik" mit Schwerpunkt auf Angsterkrankungen und affektiven Störungen sowie ein Teilprojekt zur Epigenetik von Angst im Rahmen des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs „Furcht, Angst, Angsterkrankungen" (SFB-TRR-58). Frau Domschke wurde u.a. mit dem Research Award der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) und dem Ingrid zu Solms-Forschungspreis ausgezeichnet und ist Mitglied der Jungen Akademie der Leopoldina und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA)
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Universitätsklinikum Würzburg
Füchsleinstraße 15
97080 Würzburg
Tel.: +49 931 20177100
Fax: +49 931 20177109
E-Mail: domschke_k@klinik.uni-wuerzburg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

„Jugend forscht" – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2013

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 € dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht".

Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für Neuro*forum*.

Die Preisträgerin 2013 ist Laura Geyer aus Innernzell in Niederbayern. Sie ist 18 Jahre alt und besucht das St.-Gotthard-Gymnasium in Niederalteich. Ihre Arbeit, die sie „Dressur im Aquarium" nennt, beschäftigt sich mit dem Farbensehen beim Goldfisch unter besonderer Beachtung der Tetrachromasie.

Wie ein Goldfisch aussieht, weiß jeder. Aber wer weiß schon, dass man Carassius auratus auratus auch dressieren kann? Sie hat mit klassischen Konditionierungsexperimenten bei Goldfischen zeigen können, dass diese UV-Rezeptoren in der Retina besitzen. Laura Geyer benutzte dafür roten Plastikhütchen, aus denen sie die Goldfische fütterte. Im Anschluss füllte sie auch andersfarbige Hütchen mit Futter und testete, zu welchen die Fische schwimmen. Das Ergebnis: Die Tiere bevorzugen den vertrauten roten Futterspender. In einem weiteren Versuch verwendete die Jungforscherin Hütchen, die entweder mit Klarlack oder mit UV-aktivem Lack überzogen waren. Sie konnte zeigen, dass die Fische – im Gegensatz zum Menschen – die Lacke optisch unterscheiden können. Der Grund: Sie haben im Auge nicht nur Sinneszellen für die drei Grundfarben, sondern auch für UV-Licht.

Der Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wurde beim Bundeswettbewerb in Leverkusen am 2. Juni 2013 überreicht von NWG-Mitglied Prof. Dr. Carsten Duch, Mainz, der Mitglied der Auswahl-Jury bei „Jugend forscht" ist.

Schwerpunktprogramm 1757: „Functional Specializations of Neuroglia as Critical Determinants of Brain Activity“

Frank Kirchhoff und Christine R. Rose

Das am 22. April dieses Jahres von der DFG neu ausgeschriebene Schwerpunktprogramm 1757 wird sich der Erforschung der Heterogenität von Makrogliazellen des Gehirns widmen. Es beruht auf einer neuen Betrachtungsweise dieser lange Zeit nur als passive Stützelemente angesehenen Zellen. Das Konzept hierzu wurde nach mehreren gemeinsamen Treffen mit Neurowissenschaftlern verschiedener Disziplinen aus ganz Deutschland erstellt, neben den Autoren dieses Artikels waren Christian Lohr (Universität Hamburg) und Daniela Dieterich (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) maßgeblich an der Antragsstellung beteiligt. Das Schwerpunktprogramm wird im nächsten Frühjahr mit einem Volumen von etwa sechs Millionen Euro zunächst für drei Jahre starten, eine Verlängerung um weitere drei Jahre ist möglich. Anträge für die erste Förderperiode können bis zum 30. September 2013 eingereicht werden.

Das menschliche Gehirn ist eine außerordentlich komplexe Struktur. Es besteht aus etwa 80 Milliarden Nervenzellen, die miteinander über eine Vielzahl von Synapsen verknüpft sind. Zusätzlich beherbergt es eine ähnlich hohe Anzahl unterschiedlicher Gliazellen, zu denen die aus dem Mesoderm abstammenden Mikrogliazellen, sowie die Makrogliazellen, die neuroektodermaler Herkunft sind, zählen. Jede Sekunde werden etwa 10^{14} „arithmetische“ Operationen im Gehirn durchgeführt; die die funktionelle Basis seiner Leistungen, von unbewussten regulatorischen Prozessen wie der Steuerung der Atmung bis hin zu Lernvorgängen, Gedächtnis und Bewusstsein, darstellen. Um diese diversen und vielschichtigen Aufgaben in der Informationsverarbeitung erfüllen zu können, sind die unterschiedlichen Nervenzelltypen (sensorische und Prinzipalneurone, Interneurone oder Motorneurone) jeweils hochspezialisiert und wurden daher funktionell in eine Vielzahl von Unterklassen eingeteilt.

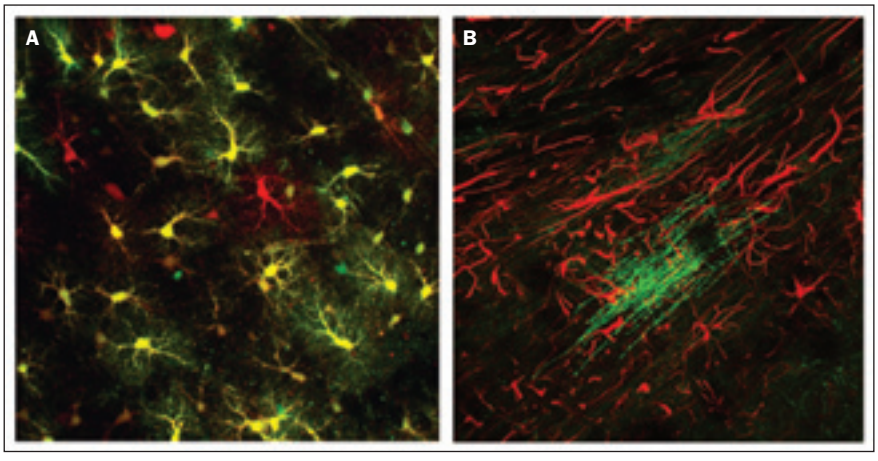


Abb. 1: Gliazellen im Mausgehirn. A: Astrozytenin einem akuten Hirnschnitt des Hippocampus. Grüne Fluoreszenz zeigt die zelluläre Expression von EGFP unter dem GFAP-Promotor an. Zusätzlich wurden die Schnitte mit dem Astrozyten-spezifischen Vitalfarbstoff SR101 gefärbt, der im roten Bereich fluoresziert. Zellen, die sowohl EGFP exprimieren, als auch SR101 markiert sind, erscheinen in der Überlagerung gelb. (Bild: Dr. Alexandra Schreiner, Institut für Neurobiologie, HHU Düsseldorf). Abb. 1B: Einzelner Oligodendrozyt mit Astrozyten im Striatum. Nach teilweiser Induktion einer Oligodendrozyten-spezifischen DNA-Rekombination wird membranständig Channelrhodopsin II (grün) exprimiert. In den Astrozyten wurde immunhistochemisch das saure Gliafaserprotein (GFAP, rot) markiert. (Bild: Dr. Anja Scheller, Institut für Physiologie, Universität des Saarlandes, Homburg).

Im Gegensatz dazu werden die Gliazellen des zentralen Nervensystems auch heute noch meist als jeweils homogene Gruppe angesehen und daher einfach als „die Astrozyten“ oder „die Oligodendrozyten“ angesprochen. Die bislang nachgewiesenen Funktionen dieser Makrogliazellen sind vielfältig. Astrozyten (Abbildung 1A) detektieren die Aktivität von Neuronen und reagieren darauf mit der Ausschüttung neuro- und vasoaktiver Substanzen. Dadurch können sie die Funktion von Synapsen und neuronalen Netzwerken beeinflussen und die Mikrozirkulation des Gehirns aktivitätsabhängig verändern. Astrozyten nehmen Glukose aus den Blutgefäßen auf, verstoffwechseln diese und versorgen umliegende Neurone mit wertvollen Stoffwechselprodukten. Oligodendrozyten (Abbildung 1B) bilden das Myelin, lipidreiche Membran-Lamellen, welche die Axone umhüllen und eine wesentliche Voraussetzung für eine schnelle und effiziente Weiterleitung von Aktionspotenzialen sind. Andere Makrogliazellen, wie die Radial-Glia oder die NG2-Zellen, können als neurale Stammzellen dienen, da sie sowohl im sich entwickelnden als auch im erwachsenen Gehirn in der Lage sind, neue Neurone oder Oligodendrozyten zu generieren.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass dieses Bild der Makrogliazellen als jeweils homogener Zelltypus nicht aufrechterhalten werden kann. Tatsächlich unterscheiden sich Astrozyten z. B. darin, dass sie verschiedene Proteine herstellen und andere Formen der Signalübertragung und des Molekültransports nutzen. Astrozyten oder Oligodendrozyten scheinen einzelne Subpopulationen zu bilden, die jeweils mit einem spezifischen Repertoire von Ionenkanälen, Rezeptoren, Transportern und Signalmolekülen ausgestattet sind. Dies legt den Schluss nahe, dass die Zellen spezifische Funktionen entwickelt haben, um in den unterschiedlichen Hirnarealen jeweils andere Aufgaben erfüllen zu können. Hinter dem einfachen erscheinenden Stichwort „gliale

Heterogenität“ verbirgt sich somit eine entwicklungs- und umgebungsabhängige funktionelle Spezialisierung der Gliazellen als Anpassung an die speziellen Anforderungen in unterschiedlichen Hirngebieten oder distinkten Netzwerken. Die gliale Heterogenität wurde bislang nicht bei Untersuchungen zur Hirnfunktion berücksichtigt, obwohl sie sich als ein kritisches Element erweisen könnte. Damit stehen wir vor einem Paradigmenwechsel: Statt einer rein „neurozentrischen“ Sichtweise der Hirnfunktion muss Gliazellen ein neuer, zentraler Platz neben den Nervenzellen zugewiesen werden.

Dieses Konzept basiert jedoch bislang vielfach auf rein anekdotischen Hinweisen und steckt daher als solches noch in den Kinderschuhen. Hier wird das neue Schwerpunktprogramm ansetzen und als Konsortium die gliale Spezialisierung und ihren Beitrag zur Hirnfunktion durch eine koordinierte und strukturierte Vorgehensweise untersuchen. Dabei stehen die folgenden Fragen im Mittelpunkt des Interesses:

- Wo und wann tritt gliale Heterogenität auf?
- Durch welche Mechanismen entsteht gliale Heterogenität?
- Welche Konsequenzen hat gliale Heterogenität für die Hirnfunktion?

In der ersten Förderperiode soll die Heterogenität der Makroglia im Gehirn von Säugetieren im Detail analysiert, die molekularen Mechanismen dieser Heterogenität entschlüsselt und die funktionellen Auswirkungen der glialen Heterogenität auf die umgebenden neuronalen Netzwerke bestimmt werden. In der zweiten Förderperiode soll dieses Wissen auf die Systemebene erweitert werden, d. h. der Einfluss glialer Heterogenität auf die Leistung definierter Hirnregionen sowie auf der Verhaltensebene analysiert werden. Schlussendlich werden die Forschungsaktivitäten innerhalb des Schwerpunkts auch neue Wege eröffnen, die molekulare und zelluläre Rolle der Gliazellen bei der Entstehung und Progression von Erkrankungen des Nervensystems zu untersuchen. Diese werden dringend benötigt, um neue Therapieansätze zur Behandlung und Heilung von Hirnschäden und Hirnerkrankungen zu entwickeln.

In dem neuen Schwerpunkt werden Experten aus unterschiedlichen Disziplinen wie Physiologie, Molekularbiologie, Biochemie, Neuroanatomie oder Neuroinformatik eng zusammenarbeiten. Das Schwerpunktprogramm bietet hierfür optimale Rahmenbedingungen, um die einzelnen Projekte untereinander zu koordinieren, Wissen und Techniken auszutauschen und maximale Synergieeffekte zu erreichen. Um eine

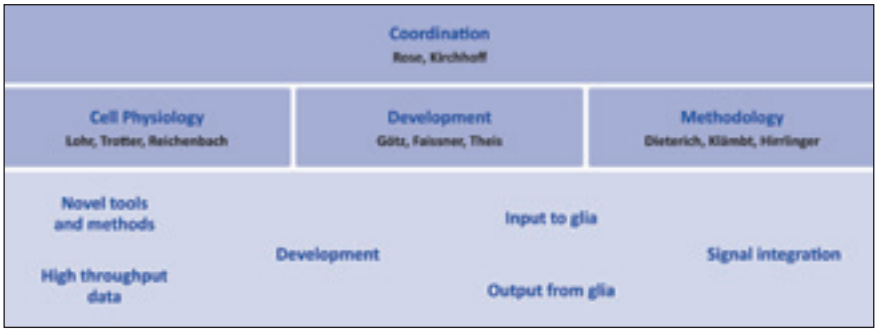


Abb. 2: Koordinierungsstruktur. Bereichskoordinatoren unterstützen die Vernetzung in den Bereichen Zellphysiologie, Entwicklung und Methodik.

Fokussierung bei der Zusammenarbeit zu erreichen, werden die folgenden Ansätze und Themen ausgeschlossen: Gliazellen des peripheren Nervensystems; Mikrogliazellen; Vergleiche zwischen verschiedenen Makroglia-Zelltypen (z. B. zwischen Oligodendrozyten und Astrozyten); Pathologie von Hirnerkrankungen, Hirnverletzungen sowie Degenerations- und Regenerationsprozesse; Projekte, die ausschließlich auf Zellkulturen beruhen.

Eine weitere Grundlage zum Erreichen dieser Ziele werden die technischen und methodischen Entwicklungen der letzten Jahre darstellen, vor allem im Bereich glialer Physiologie, hochauflösender Imaging-Verfahren, Genexpressionsanalyse sowie die ständig steigende Zahl verfügbarer transgener Mäuse. Die Akquise, Analyse und Bereitstellung zellspezifischer Genexpressionsdaten sowie die gemeinsame Nutzung von Tiermodellen werden besonders im Fokus stehen. Die einzelnen Antragsteller werden zusätzlich durch spezielle „Bereichskoordinatoren“ Unterstützung in den Gebieten (1) Zellphysiologie, (2) Entwicklung und (3) Methodik erhalten (Abbildung 2).

Darüber hinaus wird das Schwerpunktprogramm aktive Unterstützung für Nachwuchswissenschaftler bereitstellen sowie einen besonderen Schwerpunkt auf Gleichstellungsaspekte legen. Nicht zuletzt wird das Schwerpunktprogramm besondere Maßnahmen zur Vereinbarkeit einer Karriere in der Wissenschaft und Familie realisieren.

Frank Kirchhoff und Christine R. Rose

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Frank Kirchhoff
Molekulare Physiologie, Institut für Physiologie, Universität des Saarlandes
Gebäude 58, 66421 Homburg
Tel.: +49 6841 1626489
Fax: +49 6841 1626496
E-Mail: frank.kirchhoff@uks.eu
Web: www.kirchhoff-lab.de

Prof. Dr. Christine R. Rose
Institut für Neurobiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1; Gebäude 26.02.00
40225 Düsseldorf
Tel.: +49 211 8113416
Fax: +49 211 8113415
E-Mail: rose@uni-duesseldorf.de
Web: www.glia-network.de/

Deutsch-Japanische Zusammenarbeit in Computational Neuroscience

Die japanische Science and Technology Agency (JST), das BMBF und die DFG haben die dritte Förderrunde für deutsch-japanische Projekte in Computational Neuroscience ausgeschrieben. Gefördert werden vier deutsch-japanische Gemeinschaftsprojekte, die inhaltlich die gesamte Breite der Ausschreibung abdecken sollen: von modellgetriebener Grundlagenforschung über klassische Netzwerkmodellierung bis hin zu anwendungsorientierter Forschung im Bereich der Robotik. Der Bereich Computational Research muss einen Bezug zu biologischen Prozessen haben und sollte zu Ergebnissen führen, die in biologischen Studien getestet werden können.
Die deutschen Bewerber müssen ihre Anträge elektronisch beim BMBF über das Online-Formular beim Projektträger in der DLR einreichen.

Einsendeschluss ist der 30. September 2013

Ausschreibung: www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/im_internationalen_kontext/partner/guidelines_ger_jap_cooperative_research_3nd_call.pdf
Kontakt bei der DFG:
***Dr. Christoph Limbach**, Life Sciences*
Tel. +49 228 885 2895
E-Mail: christoph.limbach@dfg.de

Neues Schwerpunktprogramm „Emerging Roles of Non-coding RNAs in Nervous System Development, Plasticity and Disease“ (SPP 1738)

Der Senat der DFG hat ein neuen Schwerpunktprogramm „Emerging Roles of Non-coding RNAs in Nervous System Development, Plasticity and Disease“ (SPP1738) für eine anfängliche Dauer von drei Jahren mit der Option auf ein Verlängerung um weitere drei Jahre eingerichtet. Das SPP 1738 hat das Ziel, funktional relevante ncRNA-target Interaktionen zu identifizieren sowie deren molekularen Regulierungsmechanismen und ihren ursächlichen Einfluss auf wichtige neurologischen Erkrankungen. Der Schwerpunkt soll dabei auf den erst vor Kurzem identifizierten nicht-kodierenden RNAs mit einer nachweislich genregulativen Funktion liegen (miRNAs, endo-siRNA, piRNAs, lincRNAs).

Anträge für die erste dreijährige Förderperiode müssen auf Englisch verfasst sein und über das elektronische elan-System (*https://elan.dfg.de*) unter „Schwerpunktprogramm“ und dort unter „SPP 1738 – Emerging Roles of Non-coding RNAs in Nervous System Development, Plasticity and Disease“ eingereicht werden. Außerdem muss eine PDF-Datei des Antrags an den Koordinator Prof. Dr. Gerhard Schratt geschickt werden.

Einreichungsschluss ist der 30. September 2013

Koordinator:
Prof. Dr. Gerhard Schratt
Universität Marburg
Tel.: +49 6421 28 65020
E-Mail: schratt@staff.uni-marburg.de

Kontakt bei der DFG:
Dr. Katarina Timofeev
Tel.: +49 228 885 2157
E-Mail: Katarina.Timofeev@dfg.de

Kursprogramm 2014

der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

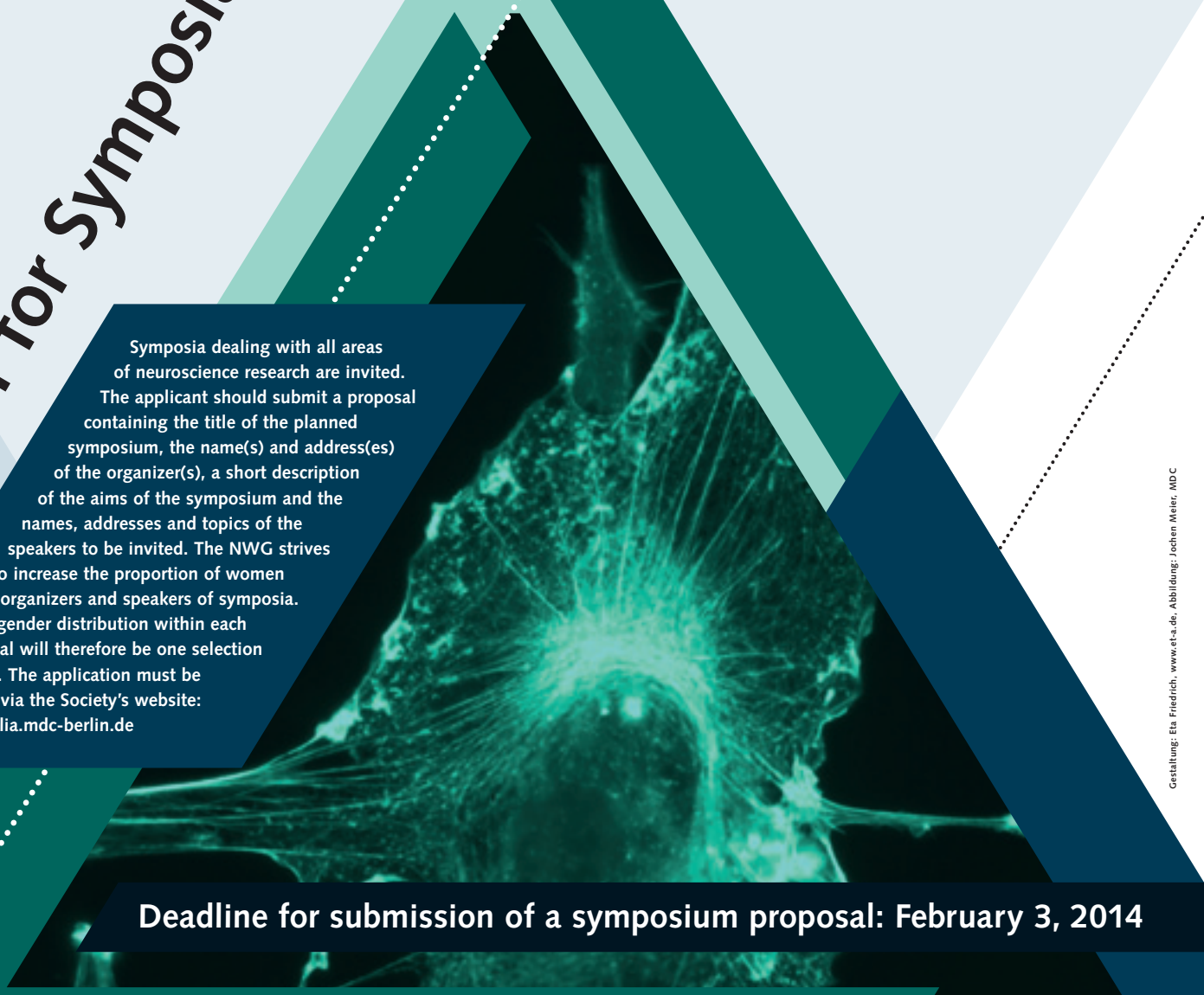
▷ **27. - 28. Februar 2014**
Neurophysiological underpinnings of human visual function
Ort der Veranstaltung: Sektion für Klinische und Experimentelle Sinnesphysiologie, Universitäts-Augenklinik, Otto-von-Guericke Universität, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Themen: The course is a comprehensive introduction into physiology, pathophysiology & plasticity of the human visual system including practical sessions. It comprises: Foundations of non-invasive clinical electrophysiology in vision, Assessment of retinal function (conventional & multifocal electroretingrams), Assessment of visual cortex (conventional & multifocal visual evoked potentials and fMRI-based methods), Practicals on non-invasive clinical electrophysiology in vision & objective visual field tests
Organisation und Anmeldung: Frau J. Reupsch, Tel.: +49 391 67 21721, +49 391 67 13570 (Fax), E-Mail: juliane.reupsch@med.ovgu.de
Anmeldeschluss: 15. Dezember 2013

▷ **17. - 19. März 2014**
Transcranial magnetic and electrical stimulation
Ort der Veranstaltung: Klinik für Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Themen: transcranial magnetic-, direct current- and alternating current stimulation, theoretical background of the stimulation, animal models, clinical applications and practical exercises.
Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. rer. nat. Andrea Antal, Tel.: +49 551 398461, Fax: +49 551 398126, E-Mail: aantal@gwdg.de
Anmeldeschluss: 1. März 2014

▷ **5. - 9. Mai 2014**
SynaptoProteomics: Utilizing Proteomic Methods to Study Synapses and Synapse Dynamics
Ort der Veranstaltung: Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestr. 6, 39118 Magdeburg

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia. The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: http://nwg.glia.mdc-berlin.de



Gestaltung: Eta Friedrich, www.et-a.de, Abbildung: Jochen Meier, MDC

Deadline for submission of a symposium proposal: February 3, 2014

Eleventh Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 18–21, 2015

Stipends:
The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at http://www.nwg-goettingen.de/2015/

The programmes of the last meetings are available at http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Program Committee:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Chair)
Prof. Dr. Andreas Draguhn
Prof. Dr. Herta Flor
Prof. Dr. Charlotte Förster
Prof. Dr. Eckhard Friauf
Prof. Dr. Martin Göpfert
Prof. Dr. Gerd Kempermann
Prof. Dr. Michael Koch
Prof. Dr. Sigrun Korsching
Prof. Dr. Thomas F. Münte
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger
Prof. Dr. Andreas Reichenbach
Prof. Dr. Christian Steinhäuser
Prof. Dr. Fred Wolf

Local Organizers:
Prof. Dr. Martin Göpfert
Zelluläre Neurobiologie
Schwann-Schleiden-Forschungszentrum
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
mgoepfe@gwdg.de

Organization:
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin-Buch
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de
Homepage: http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Themen: Subcellular fractionation of rodent brains (focus on fractions enriched in synaptic structures), Electrophoretic analysis of subcellular fractions (incl. sample preparation for SDS-PAGE, 2D-Gelelectrophoresis), Image analysis of 2D gels, Sample preparation for Mass Spectrometry, MS analysis/ identification of proteins, Database searches
Organisation und Anmeldung: Dr. Karl-Heinz Smalla, Tel.: +49 391 6263 94291, Fax: +49 391 6263 93319, E-Mail: smalla@lin-magdeburg.de
Anmeldeschluss: 31. Januar 2014

▷ **2. - 4. Juni 2014: Testing locomotor behavior of the rat: open field test, horizontal ladder walking (gridwalk) test and CatWalkgait analysis**
Ort der Veranstaltung: Labor für Molekulare Neurobiologie, Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf, Geb. 22.22, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf
Themen: Analysis of locomotor function after traumatic CNS and PNS injury, ischemia, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. General motor behavior in the BBB open field test, evaluation of precise hind limb movement control and forelimb-hindlimb coordination in the horizontal ladder walking test, detailed automated gait analysis in the CatWalk test, evaluation of test results.
Organisation und Anmeldung: Dr. Veronica Estrada, Tel.: +49 211 8114437, Fax: +49 211 8114437, E-Mail: veronica.estrada@uni-duesseldorf.de
Anmeldeschluss: 31. März 2014

▷ **18. - 20. September 2014**
Augenbewegungen als Biosignal und Indikator psychologischer Konstrukte
Ort der Veranstaltung: Universität zu Köln, Anatomisches Institut, Josef-Stelzmann-Straße 9, Gebäude 35, II. Stock, 50931 Köln
Themen: Theorie und Praxis des Elektrookulogramms und anderer Registriermethoden. Phänomenologie okulomotorischer Aktivität (Sakkaden, Folgebewegungen, Drift, Lidschlag), Identifizierung durch den Computer, Artefakterkennung und -behandlung. Evolution und Physiologie der Augenbewegungen. Indikatorfunktion okulomotorischer Parameter (Ermüdung, Aufmerksamkeit, Interesse, Motivation) Ableitung von sakkad. Augenbewegungen in verschiedenen Situationen (Bildbetrachten, Lesen, RAVEN, geschlossene Augen) Computer-Auswertung von EOG-Daten: Eichung der Blickbewegung, mittlere Fixationsdauer, Sakkaden-Amplitude, Sakkaden-Geschwindigkeit, mittleres Lidschlagintervall, Statistische Bewertung und grafische Darstellung der okulomotorischen Daten.
Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Niels Galley, Tel.: +49 2275 1505, E-Mail: nielsgalley@t-online.de
Anmeldeschluss: 15. August 2014

▷ **24. - 29. September 2014**
Methods and application of magnetoencephalography
Ort der Veranstaltung: MEG-Center, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 47, 72076 Tübingen
Themen: theoretische Vorträge zu physiologischen Grundlagen und Auswertemethoden, anwendungsbezogene Vorträge, fetales MEG, praxisorientierte Sitzungen am fetalen und adulten MEG
Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Christoph Braun, MEG-Center, Otfried-Müller-Str. 47, 72076 Tübingen, Germany, Tel.: +49 7071 2987705, Fax: +49 7071 295706, E-Mail: christoph.braun@uni-tuebingen.de
Anmeldeschluss: August 2014

▷ **5. - 10. Oktober 2014**
Analysis and Models in Neurophysiology
Ort der Veranstaltung: Bernstein Center Freiburg, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg
Themen: Lectures and exercises (in Mathematica and Matlab) about: Neuron models and point processes, Systems and signals, Local field potentials
Organisation und Anmeldung: Dr. Birgit Ahrens, Tel.: +49 761 203 9575, Fax: +49 761 203 9559, E-Mail: nwg-course@bcf.uni-freiburg.de
Anmeldeschluss: 30. Juni 2014

▷ **6. - 10. Oktober 2014**
Detecting gene expression in the ner vous system by *in situ* hybridisation
Ort der Veranstaltung: Department of Physiological Chemistry, Medical Centre of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55099
Themen: Tissue isolation and preparation for ISH, designing, cloning and generating an in situ probe, colorimetric, radioactive and fluorescent probe labeling methods, working on tissue sections and whole embryos, detecting two RNA at the same time
Organisation und Anmeldung: Krisztina Monory, Institute of Physiological Chemistry & Pathobiochemistry, Medical Centre of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55099, Germany, Tel.: +49 6131 39 24 551, Fax.: +49 6131 39 23 536, E-Mail: monory@uni-mainz.de
Anmeldeschluss: 31. August 2014

▷ **8. - 11. Oktober 2014**
Social Neuroscience in Rodents: Behavior and Communication from Pups to Adults
Ort der Veranstaltung: Experimental and Physiological Psychology, Faculty of Psychology, Philipps-University of Marburg, Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg
Themen: Maternal Behavior, Play Behavior, Social Interaction, Affective Communication, Ultrasonic Communication, Olfactory Communication, Playback of Ultrasonic Vocalizations, Behavioral Analysis, in vivo Pharmacology, Immunohistochemistry, Neuronal Activation Analysis, Animal Models of Autism and Schizophrenia
Organisation und Anmeldung: Dr. Markus Wöhr, Tel.: +49 6421 2823612, Fax: +49 6421 2823610, E-Mail: markus.woehr@staff.uni-marburg.de
Anmeldeschluss: 1. Juli 2014

Details unter http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2014/

Kontaktadressen

Für die neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs
Prof. Dr. Andreas Reichenbach
Universität Leipzig, Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung,
Jahnallee 59, 04109 Leipzig,
Tel.: +49 341 972 5731
E-Mail: reia@medizin.uni-leipzig.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
MDC, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
Tel.: +49 30 9406 3336
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Neurowissenschaften
in der gymnasialen Oberstufe

Schuljahr

2013/2014

http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Programmübersicht

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) bietet bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für OberstufenlehrerInnen an. Interessierte LehrerInnen sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

30. September 2013 | Freiburg
Fortschritte in den Neurowissenschaften: Die Welt der Sinne
Kontakt: Dr. Birgit Ahrens
Tel.: 0761 2039575 | Fax: 0761 2039559
E-Mail: birgit.ahrens@bcf.uni-freiburg.de

19. November 2013 | Berlin
Neues aus der Hirnforschung
Kontakt: Helga Fenz
Tel: 030 94892931
E-Mail: helgafenz@aol.com

14. Januar 2014 | Berlin
www.dasGehirn.info – Einführung in die Nutzung der Webseite für den Schulunterricht
Organisator: Projektleitung www.dasGehirn.info
Kontakt: Solveyg Blanke
Tel.: 030 259219361
E-Mail: s.blanke@dasgehirn.info

30. Januar 2014 | Magdeburg
Zusammenspiel von Aufmerksamkeit, Motivation und Lernen im Gehirn
Kontakt: Dr. Constanze Seidenbecher
Tel. 0391 626392401
Sekretariat:
Tel.: 0391 626392411 | Fax: 0391 626392419
E-Mail: seidenc@lin-magdeburg.de

13. Februar 2014 | Tübingen
Angewandte Neurowissenschaft
Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg
Tel.: 07071 2987602 (Hertie)
07071 2982378 (Schülerlabor)
Fax: 07071 295724
E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

17. Februar 2014 | München
Was sie schon immer über das Gehirn wissen wollten – populäre Fragen, Mythen und Missverständnisse
Kontakt: Prof. Dr. Stephan Kröger
Tel.: 089 218075526 | Fax: 089 218075216
E-Mail: skroeger@lmu.de

5. März 2014 | Bochum
Translationale Neurowissenschaft: Aus dem Labor ans Krankenbett
Kontakt: Prof. Dr. Martin Tegenthoff
Tel.: 0234 3026809 | Fax: 0234 3026888
E-Mail: martin.tegenthoff@rub.de

6. März 2014 | Osnabrück
Erinnern und Vergessen – Neurobiologie macht Schule
Kontakt: Prof. Dr. Roland Brandt
Tel.: 0541 9692338 | Fax: 0541 9692354
E-Mail: brandt@biologie.uni-osnabrueck.de

11. März 2014 | Magdeburg
11. Magdeburger Tag der Erziehung: Neues vom Zappelphillip: ADHS – wer ist »schuld«, Gene oder Umwelt?
Kontakt: Sylvia Kulik und Carolin Rockahr
Fax: 0391 6755002
E-Mail: sylvia.kulik@ovgu.de

12. März 2014 | Leipzig
Verhaltensuntersuchungen in den Neurowissenschaften
Kontakt: Dr. Max Holzer / Prof. Dr. Steffen Rossner
Tel.: 0341 9725759 / 0341 9725758
Fax: 0341 9725729
E-Mail: max.holzer@medizin.uni-leipzig.de oder rossn@medizin.uni-leipzig.de

18. März 2014 | München
Was sie schon immer über das Gehirn wissen wollten – populäre Fragen, Mythen und Missverständnisse
Kontakt: Prof. Dr. Stephan Kröger
Tel.: 089 218075526 | Fax: 089 218075216
E-Mail: skroeger@lmu.de

28. März 2014 | Heidelberg
Informationsverarbeitung in neuronalen Netzwerken
Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn / Ute Volbehr
Tel.: 06221 544056 / 06221 546498
Fax: 06221 546364 / 06221 545639
E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de
Ute.volbehr@cos.uni-heidelberg.de

8. April 2014 | Mainz
Resilienz – ein dickes Fell gegen Stress
Kontakt: Carola Krug-Haselbach M.A.
Tel.: 06131 178080
Fax: 06131 17478080
E-Mail: Carola.Krug-Haselbach@unimedizin-mainz.de

10. Juni 2014 | Aachen
Grundlegende Neurobiologie
Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner
Tel.: 0241 8020822 | Fax: 0241 8022133
E-Mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

Das Internetportal zum Thema Neurowissenschaften:

http://www.dasGehirn.info

Ein Projekt der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. in Zusammenarbeit mit dem ZKM Zentrum für Kunst und Medientechnologie Karlsruhe.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10 | 13125 Berlin
Tel.: +49 30 94063336 | Fax: +49 30 94062813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Für die Anmeldung zur jeweiligen Veranstaltung wenden Sie sich bitte an den lokalen Kontakt.

Weiteres Informationsmaterial für Lehrer finden Sie auf der Homepage der NWG:

> Kosmos Gehirn als Download
(http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/cosmos.php)
> Bilddatenbank
(http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/picturedb/)
> Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften
(http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/glossar.html)
> Unterlagen zur Lehrerfortbildung
(http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/documents/)
> Populärwissenschaftliche Vorträge
(http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/lectures/index.php)

Gestaltung: Eta Friedrich, www.et-a.de

20 Jahre NWG

In diesem Jahr feiert die NWG ihr zwanzigjähriges Bestehen, was bei der diesjährigen Göttinger Tagung bei einem Sektempfang begossen wurde. Die Gründung der NWG war keine ganz leichte Geburt, sie erstreckte sich über einen Zeitraum von über zwei Jahren. Zurückblickend stellen ihre Erzeuger aber fest, dass die Mühen sich gelohnt haben. Ich war von Anfang an involviert und habe der Gesellschaft zuerst als Schriftführer, dann als Generalsekretär von 1993 bis 2007 und als Chefredakteur von Neuroforum von 1996 bis 2012 gedient.

In den neuen Bundesländern hatte es bereits vor der Wende eine „Deutsche Gesellschaft für Neurowissenschaften der DDR" mit Sitz in Leipzig gegeben, die historisch bedingt vorwiegend medizinisch orientiert war. In den alten Bundesländern existierte bis dato noch keine vergleichbare Organisation. Das Vorbild und das rasche Wachstum der amerikanischen SfN legten aber nahe, dass auch das wiedervereinte Deutschland hier am Puls der Zeit bleiben sollte, man war immerhin in der „Decade of the Brain". Somit wurde nach der Wende der Wunsch nach einer gesamtdeutschen Gesellschaft laut, die alle Bereiche der Neurowissenschaften integrieren sollte. Als vornehmliche Ziele einer solchen Gesellschaft wurden die Einflussnahme auf die Forschungspolitik und auf die Förderschwerpunkte von Drittmittelgebern im Inland und in der EU, der Kontakt zu anderen innerdeutschen und ausländischen Organisationen, die Verbesserung der Berufsperspektiven von Neurowissenschaftlern und die Öffentlichkeitsarbeit definiert. Allerdings wurden im Vorfeld der Gründung auch zweifelnde und kritische Stimmen laut, vor allem sollte auf keinen Fall die Zukunft der überaus beliebten Göttinger Neurobiologentagung in Frage gestellt werden. Es gab mehrere vorbereitende Treffen mit lebhaften Diskussionen und zahlreiche Briefwechsel, in denen das Für und Wider einer solchen Gesellschaft erörtert wurde. Teilnehmer an der Gründungsversammlung waren neben mir Volker Bigl, José-Antonio Campos-Ortega, Norbert Elsner, Hans-Joachim Freund, Michael Frotscher, Renate Hanitzsch, Hans Hatt, Rainer Klinke, Georg W. Kreutzberg, Hans-Joachim Pflüger, Diethelm Richter, Klaus Schildberger, Hans-Ulrich Schnitzler und Claudia Stürmer – man beachte die für heutige Begriffe wenig ausgeglichene „gender balance".

Im Sommer 1992 erging dann schließlich eine Einladung zur Gründung einer „Neurowissenschaftlichen Gesellschaft" an insgesamt 4.150 Personen, und ein Gründungsaufruf in Form eines Plakates wurde an 250 Institute verschickt. Auch hier musste man feststellen, dass aller Anfang schwer ist: Das Plakat musste insgesamt dreimal gedruckt werden, bis es die Zustimmung aller Beteiligten fand (Zitat aus einem Brief: „…[es] sieht nach Meinung vieler Kollegen aus wie ein Aufruf zu einer 1. Mai-Demonstration…."). Aber schon damals konnte ich Sponsoren gewinnen und so konnte ein industrieller Geldgeber für die Plakataktion gefunden werden. Über 600 Neurowissenschaftler leisteten dem Aufruf Folge und traten der Gesellschaft bei - ca. 300 davon sind heute noch Mitglied. Anfang 1993 erfolgte dann die erste Vorstandswahl, die Michael Frotscher zum Präsidenten, Norbert Elsner zum Vizepräsidenten, Hans-Joachim Pflüger zum Geschäftsführer und mich zum Schriftführer machte. Am 9.5.1993 fand in Göttingen die erste Mitgliederversammlung statt.

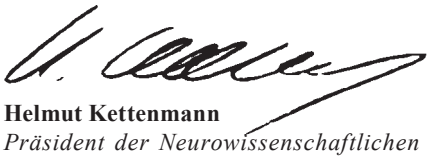
Seitdem ist die NWG stetig gewachsen, 2007 begrüßte sie mit Johann Helmut Brandstätter ihr tausendstes und 2010 mit Julia Heyd ihr zweitausendstes Mitglied. Neun Präsidenten prägten das Bild der Gesellschaft. Allen anfänglichen Bedenken zum Trotz hat die NWG die Neurobiologentagung mit großem Erfolg in deren Tradition als Tagungen der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft weitergeführt und konnte die Teilnehmerzahl erheblich steigern: die Tagung 2011 konnte mit 1.941 Wissenschaftlern bisher den größten Zulauf verzeichnen.

Die Gesellschaft steht finanziell auf einer soliden Basis, was sicherlich unter anderem auch der Tatsache geschuldet ist, dass die Gesellschaft hier auf Kontinuität setzt und bisher nur zwei verschiedene Schatzmeister hatte, deren Erfahrung und Übersicht die Gesellschaft auch unbeschadet durch die Finanzkrise gesteuert haben.

Die Gesellschaft setzt ihre Mittel, die zu etwa einem Viertel aus Mitgliedsbeiträgen und zum Rest aus Förder- und Projektgeldern resultieren, für Forschungsförderung und Öffentlichkeitsarbeit ein. So hat sie im Laufe ihres Bestehens 194 Methodenkurse mit einem Finanzvolumen von 100.000 Euro unterstützt. Für Reisestipendien wurden bisher knapp 90.000 Euro eingesetzt. 155 Lehrerfortbildungen wurden seit dem Jahr 2000 mit 41.000 Euro gefördert und 20 Forschungspreise mit insgesamt 127.000 Euro wurden vergeben. Die meisten Fördermittel – insgesamt über 3 Millionen – konnten allerdings für Öffentlichkeitsarbeit eingeworben werden: von der Stiftung Klassenlotterie, vom BMBF und vor allem von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung für das Internetportal dasGehirn.info.

Zwei Jahre nach der Entstehung der NWG wurde die Zeitschrift Neuroforum ins Leben gerufen. In ihr wurden inzwischen über 225 Übersichtsartikel veröffentlicht, die häufig in der Lehre eingesetzt werden.

Mit der Gründung der FENS 1998 war die NWG schon gut positioniert und ist nun ein Teil der Europäischen Wissenschaftslandschaft. Die NWG hat dadurch die Möglichkeit, zusammen mit den anderen Partnergesellschaften die Bedeutung der Hirnforschung für die Gesellschaft zu promoten. Die FENS Tagungen erfreuen sich immer größerer Beliebtheit und wir freuen uns sehr, dass FENS Berlin ausgewählt hat für die FENS-Forum 2018.



Helmut Kettenmann
Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Das Jubiläum der NWG wurde zum Anlass genommen, einige prominente, langjährige Mitglieder nach ihrer Meinung zur NWG zu befragen. Im Folgenden zwei dieser Stellungnahmen:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Joachim Freund

Haben Sie damals an den Erfolg der NWG geglaubt?

In der Anfangsphase war es recht unklar, ob der angestrebte weitere Rahmen einer Neurowissenschaftlichen Gesellschaft gegen den doch harten und lange Zeit anhaltenden Widerstand von Seiten der ursprünglichen biologischen Gruppe um ihren Vorsitzenden Herrn Elsner durchsetzbar wäre. Deren Gegenmodell war die Integration der beabsichtigten Aktivitäten in die bestehende Formation, deren Schwerpunkt aber eindeutig in primär biologischen Bereichen wie der Insektenforschung lag.

Warum haben Sie mitgemacht?

Neurowissenschaftliche Gruppen gab es damals im Rahmen der verschiedenen Fachgesellschaften. Also zum Beispiel

9th FENS Forum of Neuroscience

Milan | Italy July 5 – 9, 2014

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies | FENS

Hosted by the Società Italiana di Neuroscienze | SINS

Call for Abstracts

Federation of European Neuroscience Societies | FENS
www.fens.org

Scientific Programme of the FENS Forum 2014

9 plenary lectures
10 special lectures
56 symposia
6 technical workshops
Special interest events
Social events
EJN special lecture
Satellite events
Poster sessions on 15.000 m²
of exhibit space at the MiCo, Milan

Full details of the programme and instructions for registration and abstract submission can be obtained from www.fens.org/2014

The website for registration and abstract submission opens: December 2, 2013

Deadline for early registration, abstract submission and travel grants application for young scientists: February 2, 2014

A must in Europe for neuroscientists all over the world

FENS Federation of European Neuroscience Societies

Neuroanatomie, Neurophysiologie, Neuropsychologie, Neurobiologie, Neurochemie, Kybernetik und schließlich die klinischen Neurofächer. Die Formation der amerikanischen Society of Neuroscience hat eindrucksvoll illustriert, welche Vorteile die Integration der verschiedenen Neurofächer in der anbrechenden Dekade des Gehirns hat, statt sich wie historisch gewachsen in den einzelnen Methodenfächern zu verzetteln. Es war dieses Integrationsmodell, das unsere damalige Gruppe und natürlich auch mich stark motiviert hat, in diese Richtung zu wirken. Die Realisierung des Vorhabens in der ersten Zeit war ausgesprochen schwierig. Für mich als Kliniker kam natürlich noch der besondere Wunsch hinzu, die Verbindung zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung im Neurobereich zu stärken, also wiederum dem bewährten empirisch erprobten amerikanischen Modell zu folgen.

Was hat die NWG Ihnen persönlich gebracht?

Die Freude an der Entwicklung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und in der Anfangsphase natürlich auch die persönliche Mitarbeit.

Wie steht die NWG heute da?

Sie hat die angestrebten Ziele weitgehend realisiert und findet vor allem auch Anklang bei den Studenten und dem jüngeren Nachwuchs.

Was erwarten Sie für die Zukunft der NWG?

Die zunehmend bessere Integration der Einzeldisziplinen und natürlich auch steigende Mitgliederzahlen.

Was kann man besser machen und wo erwarten Sie mehr Aktivität?

Als Kliniker würde ich mir eine Intensivierung des Austauschs zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung wünschen. So sind aus meiner Sicht Neuro-Immunologie, Molekulargenetik der neurodegenerativen Erkrankungen, Optogenetik und ihr Potenzial für Entwicklungen wie die Tiefenstimulation oder auch Migrationsstörungen oder genetisch bedingte Strukturveränderungen des Gehirns als Modelle für Verhaltensstörungen von erheblichem Interesse auch für die Grundlagenwissenschaftler. Als Beispiele möchte ich die KE-Familie mit ihren schweren Sprachstörungen, das Williams-Syndrom mit dem paradigmatisch weiten Bogen von der Molekularbiologie - Ursula Belugi hatte von Francis Crick, der an derselben Institution arbeitete, einen entscheidenden Hinweis auf einen Gendefekt bei einer Aortenerkrankung bekommen - bis hin zu Galaburda hervorheben, also Ihnen bestens bekannte Erkrankungen."

Prof. Dr. Herbert Zimmermann

Warum haben Sie mitgemacht?

Das war ein Muss. Am Anfang stand die erste im Juni 1973 von Otto Creutzfeldt und Ernst Florey damals im Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen durchgeführte Neurobiologentagung. Als junger Wissenschaftler durfte ich auf dieser Tagung einen Vortrag halten. Ziel der Veranstalter war es, ein gemeinsames Forum für Biologen und Mediziner zu schaffen, auf dem die Forschung am Gehirn und den Sinnesorganen von Mensch und Tier über die Fachgrenzen hinweg dargestellt und diskutiert werden konnte. Dies war ein erster wichtiger Meilenstein für die Entwicklung einer integrativen Neurowissenschaft in der Bundesrepublik. In der DDR wurde schon 1973 eine „Gesellschaft für Neurowissenschaften der DDR" gegründet. Zur Zeit der Gründung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft im Jahre 1992, also zwei Jahre nach der Wiedervereinigung, bot die Göttinger Neurobiologentagung bereits ein jährliches Forum für die wissenschaftliche Interaktion zwischen verschiedenen neurowissenschaftlichen Disziplinen. Allerdings waren nicht alle Teilbereiche in gleicher Weise vertreten und die Verantwortung für die Programmgestaltung lag in der Hand eines einzigen Veranstalters.

Die Gründung einer neurowissenschaftlichen Gesellschaft war damals eine dringende Notwendigkeit aus mehreren Gründen: Die Interaktion zwischen den verschiedenen (zum Teil neuen) Teilbereichen der Neurowissenschaften, die sich teilweise in anderen Fachgesellschaften wiederfanden, musste auf eine formale und nachhaltige Basis gestellt werden. Die Neurowissenschaft hatte sich in ganz besonderer Weise zu einer multidisziplinären Wissenschaft entwickelt. Sie musste in der wissenschaftspolitischen Landschaft der Bundesrepublik mit einer Stimme sprechen können. Dies galt auch im Hinblick auf die großen Fördereinrichtungen wie die DFG und das BMBF. Gegenüber anderen nationalen Gesellschaften und auf europäischer Ebene musste die deutsche Neurowissenschaft durch eine eigene Gesellschaft formal vertreten werden können. Die Organisation der Jahrestagungen musste letztendlich nach dem Muster internationaler Gesellschaften ausgerichtet werden, mit entsprechenden Kommissionen und einer Auswahl der von Mitgliedern angebotenen Symposiumsbeiträge. Die Sichtbarkeit der Neurowissenschaft in Deutschland musste weiter verbessert werden. Dazu gehörten Öffentlichkeitsarbeit ebenso wie Fortbildungsangebote oder die Einrichtung von Wissenschaftspreisen. Als großem Verfechter eines inter/multidisziplinären Ansatzes in der Neurowissenschaft war für mich der Beitritt zur Gesellschaft angenehme Pflicht.

Haben Sie damals an den Erfolg der Gesellschaft geglaubt?

Auf jeden Fall. In der Gründungsphase gab es zahlreiche Skeptiker und auch ablehnende Stimmen, insbesondere von solchen, die formalen Zusammenschlüssen ohnehin mit einer gewissen Reservierung gegenüberstanden. Es war nicht mit Sicherheit abzusehen, wie gut die neue Gesellschaft angenommen werden würde, wie rasch sie sich entwickeln könnte und ob sie eine hinreichende finanzielle Basis finden würde. Formale Aspekte mussten ebenso geklärt werden wie die inhaltliche Ausrichtung. Die rasante Entwicklung des Faches gab aber zu Optimismus Anlass - und auch das Engagement des damaligen Vorstandes. Der lange Atem der Gründer hat sich ausgezahlt.

Was hat die NWG Ihnen persönlich gebracht?

Freude, Freunde, viele wissenschaftliche Anregungen und auch einiges an Arbeit. Einer der wichtigen wissenschaftspolitischen Erfolge war die Einrichtung eines eigenen Fachkollegiums „Neurowissenschaft" bei der DFG, in der Forschungsvorhaben aus allen Disziplinen der Neurowissenschaften von der Molekularbiologie bis hin zu den klinischen Neurowissenschaften begutachtet werden konnten. Auch bei der Gründung der Federation of European Neuroscience Societies (FENS) im Jahre 1998 in Berlin konnte die NWG einen sehr wichtigen Beitrag leisten. Mir und insbesondere auch den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe haben die Jahrestagungen der NWG und der FENS mit ihrem vielseitigen Angebot wesentliche Anstöße für die weitere wissenschaftliche Entwicklung gegeben. Das

Neuroforum, die Zeitschrift der NWG habe ich vielfach in neurowissenschaftlichen Seminarveranstaltungen für Biologiestudenten eingesetzt. Schließlich durfte ich selbst als Vizepräsident (1999-2001) und als Präsident (2001-2005) die Geschicke der Gesellschaft mitgestalten.

Wie steht die NWG heute da?

Na, ausgezeichnet doch! Die NWG hat ein vielseitiges Angebot mit Informationsmaterialien aufgebaut, das Neuroforum erscheint jetzt auch in englischer Sprache, sie vergibt wichtige Förderpreise, organisiert Fortbildungsveranstaltungen, stellt einen Stellenmarkt zusammen, kümmert sich auch um historische Aspekte, hält die Jahrestagung der Gesellschaft auf einem hohen wissenschaftlichen und organisatorischen Niveau und spielt einen wichtigen Part auf europäischer Ebene. Die kontinuierliche Zunahme der Mitglieder (jetzt sind es schon über 2100) ist der beste Beweis für ihren Erfolg.

Was erwarten Sie für die Zukunft der NWG?

Weiter so! Die NWG ist heute so gut aufgestellt, dass man sich über ihre Zukunft keine Sorgen machen muss. Dass sie ihre Aufgaben auf dem bisherigen Niveau weiter erfüllen kann, setzt allerdings die engagierte Mitarbeit ihrer Mitglieder voraus. Die vielseitigen Belastungen gerade erfolgreicher Wissenschaftler sind dem nicht immer förderlich. Die Wissenschaftsgeschichte zeigt, dass sich mit der Entwicklung neuer Wissenschaftsfelder neue Fachgesellschaften aus alten heraus entwickeln. Dies wird irgendwann bei der NWG auch so sein. Für die kommenden Dekaden sollte es aber das Ziel der Gesellschaft sein, allen Teilbereichen der Neurowissenschaften weiterhin eine Heimstatt zu bieten – des interdisziplinären Austausches wegen.

Was kann man besser machen und wo erwarten Sie mehr Aktivität?

Noch besser? Wissenschaftliche Gesellschaften leiden immer etwas darunter, dass ihre Mitglieder nur teilweise zu eigenem Engagement bereit sind. Viele und gerade die Jüngeren sind sich oft nicht darüber im Klaren, welchen erheblichen persönlichen Nutzen ihnen die Arbeit der Gesellschaft bringt. Dies lässt sich eindrucksvoll an der Teilnehmerquote bei den Mitgliederversammlungen ablesen. Vielleicht könnte man versuchen, die im Hintergrund ablaufenden Aktivitäten der Gesellschaft noch etwas besser darzustellen, etwa durch Flyer bei der Jahrestagung („Das leistet die NWG für Sie“). Auch könnte man überlegen, ob man für Nachwuchswissenschaftler/innen Mentoren/innen-Programme auflegt, in denen etwa in Form von Wochenendveranstaltungen über die Neurowissenschaft oder auch über einzelne ihrer Subdisziplinen in Deutschland informiert wird, Inhalte, wichtige Standorte, Förderprogramme und Karrieremöglichkeiten – ähnlich wie Universitäten dies bereits (aber oft nicht fachbezogen) in eigener Regie tun. Die NWG könnte sich noch stärker als ständiger Kompetenzpartner in medialen Angelegenheiten entwickeln, etwa bei neurowissenschaftlichen und wissenschaftspolitischen Fragen. Bis jetzt begrenzen sich solche Aktivitäten im Wesentlichen auf die (alle zwei Jahre stattfindende) „Jahrestagung“. Warum sollte man die Stimme der NWG nicht öfters hören? Aber vielleicht ist dies nur mit einer professionellen Struktur zu erreichen, die von der NWG gegenwärtig nicht finanzierbar ist.“

Haben Sie vielleicht auch Anregungen für die NWG? Die NWG versteht sich vor allem als Service-Einheit für ihre Mitglieder. Sie kann diese Aufgabe um so besser erfüllen, desto mehr Rücklauf sie von diesen bekommt. Deshalb sind alle Mitglieder aufgefordert, Wünsche, Kritik oder Anregungen jederzeit an die Geschäftsstelle zu richten, man wird sich dort um eine Lösung bemühen.

The Brain Conferences – eine neue FENS Initiative

Die Federation of European Neuroscience Societies (FENS) hat seit Herbst 2012 eine neue Konferenzreihe ins Leben gerufen: The Brain Conferences. Die erste Konferenz dieser Reihe mit etwa 150 Teilnehmern fand im Oktober 2012 in Stresa am Lago Maggiore in Italien zum Thema „The Neurobiology of Emotion“ statt und war ein großer Erfolg. Die Teilnehmer lobten vor allem das hohe wissenschaftliche Niveau der Tagung. Die wissenschaftliche Leitung lag in den Händen von Ray Dolan (University College London) und David Anderson (California Institute of Technology).

Ziel dieser neuen Konferenzserie ist es, international anerkannte, hochkarätige Wissenschaftler und jüngere Forscher zusammenzubringen. Etwa 30 % der Teilnehmer sollten Doktoranden und junge Postdocs sein, weitere 30 % sollten Gruppenleiter und die restlichen 40 % sollten leitende Wissenschaftler sein. Der Anteil nicht-europäischer Teilnehmer sollte 15 – 30 % betragen. Da die Teilnehmerzahl begrenzt ist, geht der Anmeldung zur Konferenz ein Bewerbungsprozess voraus.

Abb. 1: Rungestedgaard (http://www.rungstedgaard.dk/conference?language=en)

Ab 2013 werden zwei dieser Konferenzen pro Jahr stattfinden. In diesem Jahr werden die Konferenzen noch als ein gemeinschaftliches Projekt von FENS und ESF (European Science Foundation) organisiert. Beide Tagungen werden kurz hintereinander im Oktober 2013 stattfinden, ebenfalls in Stresa. „The Neurobiology of Synapses and their Dysfunction“ vom 13. – 17. Oktober 2013 wird von NWG-Mitglied Nils Brose vom Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen zusammen mit Michael E. Greenberg (Harvard Medical School in Boston, USA) wissenschaftlich geleitet. „The Neurobiology of Action“ gleich in der darauffolgenden Woche vom 20. - 24. Oktober 2013 wird unter dem wissenschaftlichen Vorsitz von Sten Grillner (Karolinska Insitute, Stockholm, Schweden) und Ann Graybiel (Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA) abgehalten werden.

Ab 2014 konnte FENS einen neuen Partner für die Konferenzserie gewinnen: die Brain Prize Foundation (Grete Lundbeck) in Dänemark. Von 2014 an wird es eine „Spring FENS-Brain Prize Conference" im April oder Mai geben, die thematisch an das Wissenschaftsgebiet des von der Brain Prize Foundation ausgelobten und mit einer Million Euro dotierten „Brain Prize" Gewinners des Vorjahres angelehnt ist, und eine „Autumn FENS-Brain Prize Conference" im September oder Oktober, die thematisch unabhängig ist. Ab 2014 werden die Brain Conferences dann auch nicht mehr in Italien, sondern in Dänemark stattfinden. FENS und die Brain Prize Foundation verfolgen das Ziel, mit diesen Konferenzen ein Europäisches Equivalent zu den Cold Spring Harbor Symposien zu schaffen und die Neurowissenschaften in Europa zu stärken.

Die Frühjahrskonferenz 2014 hat "Controlling Neurons, Circuits and Behavior" zum Thema und wird von Botond Roska (Friedrich Miescher Institut, Basel), Michael Häusser (University College London) und Helen Mayberg (Emory University Atlanta, USA) organisiert. Sie wird vom 20. – 24. April 2014 in Rungstedgard bei Kopenhagen stattfinden. Die Bewerbung wird ab Oktober 2013 über die Website von FENS möglich sein. Die zweite Konferenz im Herbst über „The Social Brain" ist für den 5. – 8. Oktober 2014 geplant. Veranstaltungsort ist Kopenhagen. Für die wissenschaftliche Organisation sind Giacomo Rizzolatti (Universität Parma, Italien), Sarah-Jayne Blakemore (University College London) und Frans de Waal (Emory University Atlanta, USA) verantwortlich.

Das Programm der Konferenzen beinhaltet Hauptvorträge, ausgewählte Kurzvorträge und Poster Sessions, wobei alle Teilnehmer aktiv an der Konferenz mit einem eigenen Beitrag teilnehmen sollen. Da die Teilnehmergebühren, die Übernachtung und Verpflegung beinhalten, nicht gerade billig sind, stehen für die jüngeren Teilnehmer Stipendien zur Verfügung.

Das FENS Neuroscience Conferences Komitee, das über die Auswahl der Themen entscheidet und die Konferenzen als Experten betreut, besteht unter dem Vorsitz von Pico Caroni (Basel) aus NWG-Mitglied Tobias Bonhoeffer (Martinsried), Ray Dolan (London), Ole Kiehn (Stockholm) und Richard Morris (Edinburgh).

Weitere Informationen sind auf www.fens.org unter „Meetings" zu finden.

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von **Neuro***forum* vorbereitet:

Die Rolle des Gehirns bei Adipositas
Annette Horstmann und Arno Villringer

Neuropharmakologische Funktionelle Bildgebung
Christiane Thiel

Lieferung auf Abruf: „Care"-Pakete von Gliazellen für gestresste Neurone
Eva-Maria Krämer-Albers und Carsten Frühbeis

Impressum

Neuroforum
Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 03/2013, 19. Jahrgang
ISSN 0947-0875

Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
www.springer-spektrum.de

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg,
HRB 91881 B
USt-IdNr. DE170864101
Geschäftsführer
Derk Haank,
Martin Mos, Peter Hendriks

Herausgeber
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Bankverbindung: Berliner Bank AG
BLZ 100 200 00
Kto.-Nr. 810 505 1800
http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Editor in Chief
Prof. Dr. Heiko J. Luhmann
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Duesbergweg 6
55099 Mainz
Tel./Fax +49 (0)6131-39260-70 / -71
luhmann@uni-mainz.de, www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift
Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tel.: +49 (0)30-9406-3336
Fax: +49 (0)30-9406-2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium
Andreas Draguhn, Heidelberg
Herta Flor, Mannheim
Charlotte Förster, Würzburg
Eckhard Friauf, Kaiserslautern
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Gerd Kempermann, Dresden
Helmut Kettenmann, Berlin
Michael Koch, Bremen
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, München
Thomas F. Münte, Lübeck
Wolfgang Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Andreas Reichenbach, Leipzig
Christian Steinhäuser, Bonn
Petra Störig, Düsseldorf
Fred Wolf, Göttingen

Anzeigenleitung
top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
69469 Weinheim
Tel.: +49 (0)6201-29092-0
Fax: +49 (0)6201-29092-20
info@top-ad-online.de

Satz und Layout
it's FR!TZ, Heiko Fritz
Weinbergweg 11A, 15806 Zossen
Tel.: +49 (0)3377-303408
Fax: +49 (0)3377-332372

Druck
Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice
Springer Customer Service Center GmbH
Haberstraße 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 (0)6221-345-4304
Fax: +49 (0)6221-345-4229
Montag-Freitag: 08:00-18:00 Uhr
subscriptions@springer.com

Titelgestaltung
Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.
Neuro*forum* ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise
Die Bezugs- und Versandpreise für Normal-, Studenten- oder Institutions- bzw. Bibliotheksabonnements können Sie beim Kundenservice Zeitschriften erfragen (Kontaktdaten siehe oben).

Anzeigenpreise
Es gelten die Mediainformationen vom 01.11.2012.

© Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Beitrittserklärung:
Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name

Vorname

Titel

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma

Straße

PLZ, Ort

Tel./Fax/eMail

Privatadresse

Straße

PLZ, Ort

Tel./Fax

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

- ☐ Verhaltensneurowissenschaften
- ☐ Zelluläre Neurobiologie
- ☐ Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- ☐ Neuropharmakologie und -toxikologie
- ☐ Systemneurobiologie
- ☐ Molekulare Neurobiologie
- ☐ Klinische Neurowissenschaften
- ☐ Computational Neuroscience
- ☐ Kognitive Neurowissenschaften

Ich bin Student ☐ ja ☐ nein
(Bescheinigung anbei)
Ich bin ☐ weiblich ☐ männlich

Jahresbeitrag:
(bitte ankreuzen)

- ☐ 70,– €/Jahr ordentliches Mitglied
- ☐ 30,– €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:
Bankverbindung: Berliner Bank AG,
Blz: 100 200 00, Kto.-Nr.: 810 505 1800

Einzug über VISA-Kreditkarte:
Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

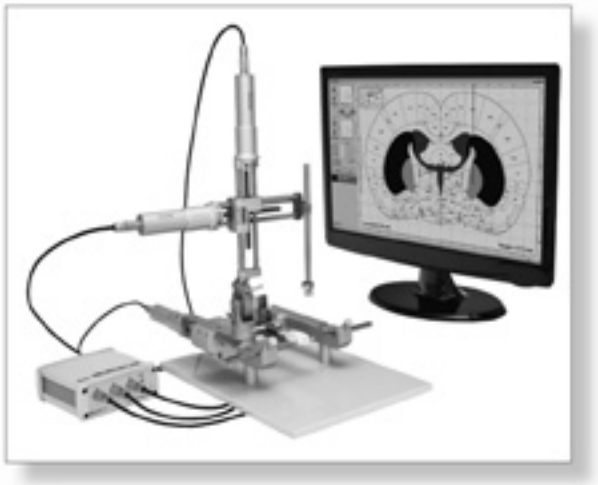
Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

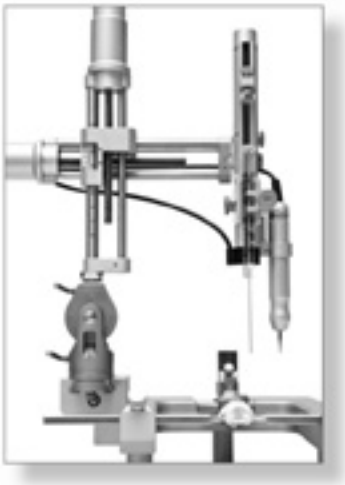
The inventors of Motorized Stereotaxy

Motorized Stereotaxic



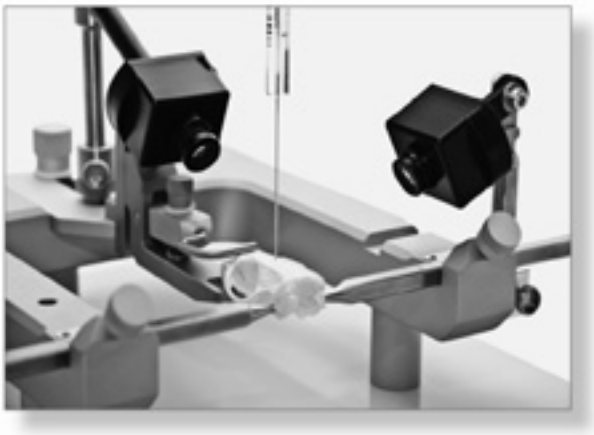
Computer Controlled
Atlas Integration
Head Tilt Correction
Experiment Planning

Drill & Injection Robot



High Throughput Drill & Inject
No Tool Exchange
Brain Windowing
Skull Thinning

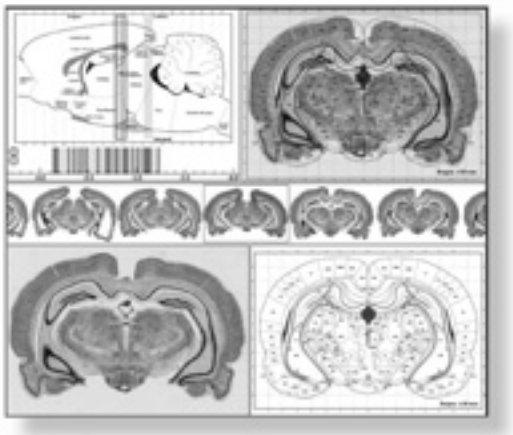
Smart BregmaFinder



Automated Camera-Driven Probe Positioning

Bregma Detection
Avoids Human Errors
Highest Accuracy
Experiment Monitoring

HistoMatch



Histology Atlas Matching

Histology Slice Digitization
Smart Atlas Matching
Intuitive Slice Manipulation
Easy and High Throughput

NEUROSTAR
NEUROSOLUTIONS FOR THE FUTURE

www.neurostar.de
info@neurostar.de