

Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron* 53: 747-59.

Renthal, W., et al. (2007): Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron* 56: 517-29.

#### Danksagung

Die Autoren danken Prof. Dr. Hilmar Bading für ausführliche Kommentare zum Manuskript. Unsere Arbeiten werden durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 488, Teilprojekt B7), der Universität Heidelberg und der Studienstiftung des Deutschen Volkes (S.B.E.W.) gefördert.

#### Kurzbiografien

**Kerry L. Tucker:** geb. 12.10.1968 in Massachusetts, U.S.A. Studium der Biochemie am Harvard College. Doktorarbeit bei

Prof. Dr. Rudolf Jaenisch, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass., U.S.A. Postdoc am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried, und am Friedrich-Miescher-Institut, Basel, im Labor von Prof. Dr. Yves-Alain Barde. Seit Okt. 2003 Nachwuchsgruppenleiter im SFB 488 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und Mitglied des Interdisziplinären Zentrums für Neurowissenschaften (IZN).

**Steffen B. E. Wolff:** geb. 20.08.1982 in Emden, Deutschland. Studium der molekularen Biotechnologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg mit Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. Paul Worley an der Johns Hopkins University in Baltimore, U.S.A. Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Masterarbeit zum Thema „Nuclear-cytoplasmic shuttling of

histone deacetylases and its role in neurogenesis“ unter Betreuung von Dr. Kerry L. Tucker und Prof. Dr. Stefan Wöfl. Seit 2008 Promotion am Friedrich-Miescher-Institut in Basel und der Universität Basel in der Gruppe von Prof. Dr. Andreas Lüthi.

#### Korrespondenzadresse

**Dr. Kerry L. Tucker**

Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften (IZN)

der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 307

69120 Heidelberg

Tel.: +49 6221 54 8687

Fax: +49 6221 54 4952

E-Mail: [kerry.tucker@urz.uni-hd.de](mailto:kerry.tucker@urz.uni-hd.de)

[www.izn.uni-heidelberg.de/index.php?option=com\\_content&task=view&id=81&Itemid=257](http://www.izn.uni-heidelberg.de/index.php?option=com_content&task=view&id=81&Itemid=257)

## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Carsten T. Wotjak, AG „Neuronale Plastizität“, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr. 2, 80804 München

# Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala

Kay Jüngling, Thomas Seidenbecher, Ludmila Sosulina, Jörg Lesting, Susan Sangha, Stewart D. Clark, Naoe Okamura, Dee M. Duangdao, Yan-Ling Xu, Rainer K. Reinscheid und Hans-Christian Pape

Erschienen in: *Neuron* 59: 298-310 (2008)

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Menschen. Ihre Behandlung basiert vorwiegend auf der Gabe von Benzodiazepinen (die den Einstrom von Chloridionen über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren verstärken) und selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern. Zudem kommen kombinierte kognitive und verhaltenstherapeutische Ansätze zur Anwendung, die auf der Konfrontation der Patienten mit Angst auslösenden Stimuli und dem Bewältigen des sich hieran anschließenden negativen Affekts basieren.

Angst- und Furchtzustände gehen mit der Aktivierung phylogenetisch älterer Strukturen des Säugergehirns einher. Eine herausragende Rolle spielt in diesem Zusammenhang der Mandelkern (Amygdala), eine komplexe Ansammlung von Kerngebieten, die in unterschiedliche Aspekte des Emotionalverhaltens einbezogen sind. Homologien in anatomischen und neurochemischen Substraten zwischen dem Menschen auf der einen und Labormäusen bzw. Labormäusen auf der anderen Seite gestatten es, grundlegende Prinzipien der

Entstehung und Überwindung von Angst im Tiermodell zu untersuchen.

Ontogenetisch und histologisch wird bei der Amygdala zwischen kortikalen und striatalen Bestandteilen unterschieden. Sensorische Reize gelangen über thalamische und kortikale Bahnen zunächst in kortikale Bereiche, d.h. zur lateralen (LA) und basolateralen Amygdala (BLA). Beide Kerngebiete projizieren zum zentralen Kern der Amygdala (engl. central nucleus of the amygdala oder kurz central amygdala, CeA), der histochemisch große Ähnlichkeit mit anderen Strukturen des ventralen Striatums aufweist. Die CeA ist die zentrale Ausgangsstelle für die Generierung defensiver Antworten auf verschiedenen Ebenen, seien es Angstverhalten (Bewegungsstarre, Schreckreaktionen oder Fluchtreaktionen), Veränderungen in autonomen Parametern (Blutdruck, Herzschlag, Aktivierung von Schweißdrüsen) oder die Sekretion von Stresshormonen.

Wurde der Begriff „Amygdala“ bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts geprägt, so wurde den Wissenschaftlern erst in den letzten zehn Jahren in zunehmendem Maße bewusst, dass Bestandteile der kortikalen Amygdala von einer Reihe GABAerger Interneuronen gleich einem Saum eingefasst werden, der sie lateral von neokortikalen Regionen und medial von der CeA trennt. Diese Zellpopulation wird als interkalierte Neuronen (engl. intercalated bzw. paracap-sular neurons) bezeichnet (Abbildung 1A).

Die interkalierten Neuronen empfangen Afferenzen vom Präfrontalkortex und der



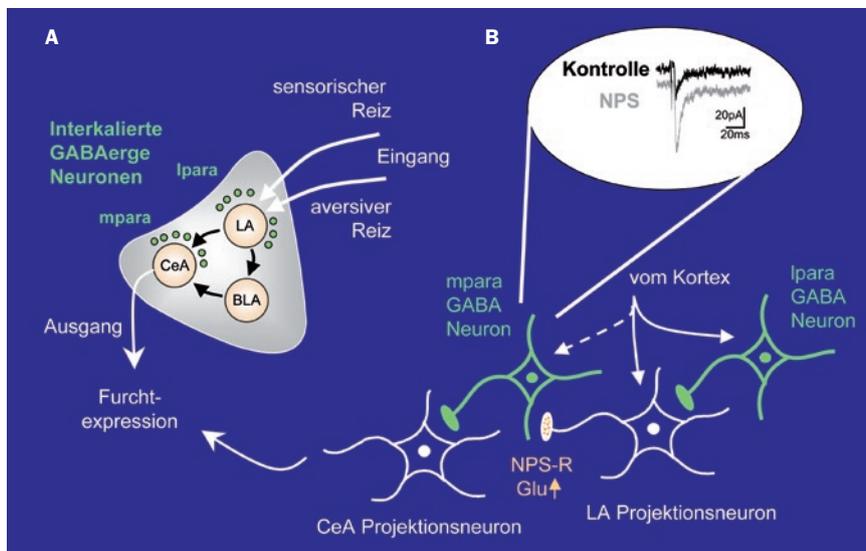
LA und senden Efferenzen zur CeA. Dies legt den Schluss nahe, dass ihnen eine wichtige Rolle bei der Orchestrierung von Angst- und Furchtverhalten zukommen könnte. Die beiden Forschergruppen um Hans-Christian Pape von der Universität Münster und Rainer Reinscheid von der University of California (Irvine) sind mit ihrer jüngsten Publikation der Entschlüsselung der physiologischen Relevanz der interkalierten Neuronen einen entscheidenden Schritt näher gekommen. Ihnen gelang der Nachweis, dass das erst kürzlich von der Gruppe Reinscheid identifizierte, aus 20 Aminosäuren bestehende Neuropeptid S (NPS; Xu et al. 2004), bei lokaler Applikation in die laterale Amygdala (Abbildung 2A) sowohl angeborenes (Abbildung 2B) als auch erworbenes Angst- und Furchtverhalten (Abbildung 2C) reduziert. Die Autoren demonstrieren ferner, dass NPS seine Effekte spezifisch über die Modulation der Aktivität der interkalierten Neuronen zu vermitteln scheint.

Um angeborenes, angstähnliches Verhalten im Tiermodell messen zu können,

werden die Tiere in eine Konfliktsituation gebracht, in der sie – ihrer Neugier folgend – geschützte Areale der Testapparatur verlassen müssen, um neue Territorien zu erkunden. Die Motivation hierfür resultiert aus der Suche nach Nahrung, Fluchtmöglichkeiten, Sozialpartnern und potenziellen Fressfeinden. Aus der Intensität der Exploration der ungeschützten Areale lassen sich Rückschlüsse auf das Angstverhalten der Tiere ziehen, wobei sich ängstliche Tiere in der Regel in der Nähe von Wänden und in dunklen Kompartimenten aufhalten, wohingegen weniger ängstliche auch die exponierten, in der Regel offenen und hell erleuchteten Gebiete aufsuchen. Die Applikation von NPS in die laterale Amygdala bewirkte, dass die Labormäuse das offene Zentrum der Testbox deutlich mehr explorierten als die Kontrolltiere (Abbildung 2B). Wurden hingegen die örtlichen NPS-Rezeptoren durch einen selektiven Antagonisten blockiert, so hielten sich die Tiere unverhältnismäßig lange im sicheren Randbereich auf (Abbildung 2B). Anders als bei einer intrazerebroventrikulären Behand-

lung (Xu et al. 2004), bei der das gesamte Gehirn mit NPS überschwemmt wird, hatte die lokale Gabe von NPS bzw. des NPS-Rezeptorantagonisten keinen Einfluss auf die allgemeine Aktivität, was die spezifische Einbeziehung von NPS in die Regulation des Angstverhaltens auf Ebene der LA nahe legt. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich im Zusammenhang mit der Extinktion konditionierter Furcht. Hierbei lernen die Tiere zunächst, ein neutrales Tonsignal mit einem aversiven Reiz zu assoziieren. Werden die Tiere anschließend erneut dem Tonsignal ausgesetzt, so zeigen sie – in Erwartung des aversiven Reizes – Furchtverhalten. Mit wiederholter Tonexposition lernen die Tiere jedoch, dass das vorhergesagte unangenehme Erlebnis ausbleibt. Als Resultat dieses Umlernprozesses fällt die Furchtantwort zunehmend geringer aus, nimmt jedoch bei Tongabe im ursprünglichen Konditionierungskontext wieder zu (fear renewal; Abbildung 2C). Dies verdeutlicht, dass es im Zuge der Extinktion des aversiven Gedächtnisinhaltes nicht zum Auslöschen der ursprünglichen Gedächtnisspur kommt, sondern zur Bildung eines neuen, inhibitorischen Gedächtnisses. Die lokale Gabe von NPS in die LA zwei Stunden vor Beginn des Extinktionstrainings (d.h. zu einem Zeitpunkt, zu dem NPS – wie die Autoren zeigen konnten – keine unmittelbaren Auswirkungen auf angeborenes Angstverhalten mehr hat) beschleunigte die Extinktion, ohne jedoch anhaltende Effekte auf die Ausprägung des Furchtgedächtnisses am nächsten Tag zu haben (Abbildung 2C). Die Applikation des NPS-Rezeptorantagonisten hingegen hatte akut und einen Tag nach Behandlung im Extinktionstraining (Abbildung 2C) ein erhöhtes Furchtverhalten zur Folge. Der weitgehend parallele Verlauf der Extinktionskurven der drei Gruppen wirft jedoch die Frage auf, ob NPS neben dem Umlernprozess nicht auch die Ausprägung des Furchtgedächtnisses beeinflusst.

In einer Reihe eleganter und aufschlussreicher Experimente gingen die Autoren anschließend der neuronalen Signatur der NPS-Effekte auf den Grund. Unter Verwendung konditionaler Mausemutanten mit spezifischer Expression des Enhanced Green Fluorescence Proteins (EGFP) in Interneuronen konnten sie zeigen, dass NPS spezifisch die Erregung von interkalierten Interneuronen aus dem medialen Bereich erhöht (Abbildung 1B), ohne einen ähnlichen Einfluss auf interkalierte Interneuronen aus dem lateralen Bereich bzw. auf lokale Interneuronen der LA zu haben. Überraschenderweise scheint NPS seine Wirkung über NPS-Rezeptoren zu vermit-



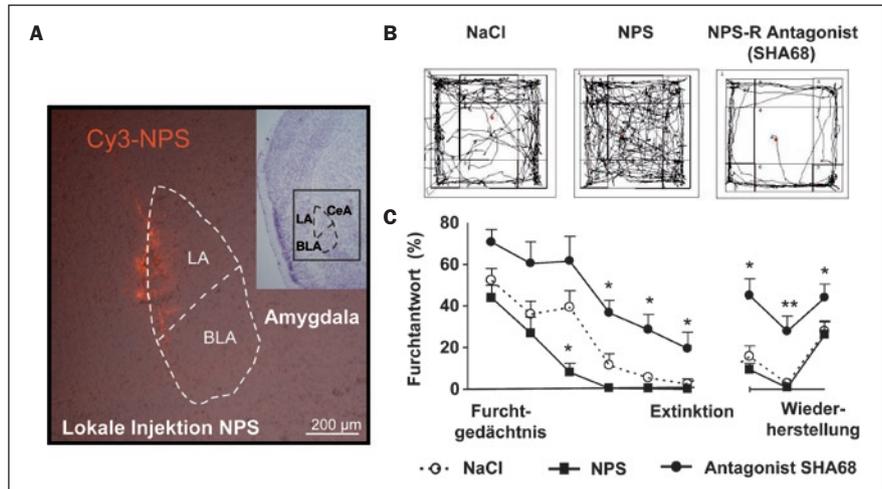
**Abb 1: Neuropeptid S (NPS) verstärkt die synaptische Aktivierung von GABAergen Neuronen in der Amygdala. A. Funktionelle Organisation der Amygdala. Das laterale Kerngebiet (LA) fungiert als Haupteingangsstation für sensorische und aversive Signale, das zentrale Kerngebiet (CeA) stellt die Hauptausgangsstation für die verarbeiteten Signale und die Vermittlung der Furchtexpression im Verhalten dar. Zwischen den Hauptkerngebieten bilden Gruppen von „interkalierten“ GABAergen Neuronen wichtige Elemente der synaptischen Signalverarbeitung. B. Modell der spezifischen Wirkung von NPS im synaptischen Netzwerk der Amygdala. NPS Rezeptoren (NPS-R) sind in LA Projektionsneuronen lokalisiert, die synaptisch mit dem medialen Anteil an interkalierten GABAergen Neuronen (mpara) verbunden sind. Wie die Originalspuren zeigen (whole cell patch-clamp Registrierung in identifizierten Neuronen im Schnittpräparat der Amygdala der Maus *in vitro*), führt die Gabe von NPS zu einer Verstärkung glutamaterger postsynaptischer Ströme in eben diesen GABAergen Neuronen. In Folge der verstärkten Aktivierung der medialen interkalierten GABAergen Neuronen kommt es zu einer verstärkten Inhibition der Projektionsneuronen der CeA, was in einer Reduktion des Angst- und Furchtverhaltens resultieren kann.**

teln, die sich präsynaptisch auf glutamatergen Prinzipalneuronen der LA befinden, wobei die Bindung an NPS-Rezeptoren, die zur 7-transmembranalen G-Protein gekoppelten Rezeptorfamilie gehören, die Freisetzung von Glutamat fördert (Fig. 1B). Dies erklärt auch, warum die Expression der NPS-Rezeptoren in eben jenen Prinzipalneuronen, nicht jedoch in den verschiedenen Klassen von Interneuronen, nachgewiesen werden konnte. In einem abschließenden Experiment zeigten die Autoren, dass die durch NPS verstärkte Aktivierung der interkalierten Interneuronen des medialen Bereiches eine verstärkte Inhibition von Projektionsneuronen der CeA zur Folge hat (Fig. 1B). Berücksichtigt man, dass die LA die zentrale Eingangsstation und die CeA die zentrale Ausgangsstation der Amygdala sind, so erscheint es mehr als wahrscheinlich, dass NPS seine angst- und furchtdämpfenden Effekte über eben diesen Mechanismus ausübt.

Zusammengefasst ist den Autoren ein spektakulärer Durchbruch in Hinblick auf unser Verständnis der Regulation von Angst- und Furchtverhalten in der Amygdala gelungen. NPS und sein Rezeptor liefern sicherlich einen äußerst vielversprechenden Ansatz für die Entwicklung neuer Pharmaka zur Behandlung von Angststörungen, die das bisherige Portfolio an Wirkprinzipien herkömmlicher Anxiolytika um einen neuen Mechanismus erweitern (Okamura und Reinscheid 2007). Der Weg hierhin ist jedoch noch weit, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass die Effekte von NPS in der Amygdala noch weitaus komplexer sein dürften, als in der Arbeit beschrieben (siehe z.B. Meis et al. 2008). Ich bin mir jedoch sicher, dass wir auch in näherer Zukunft Großes auf diesem Gebiet von der Arbeitsgruppe um Hans-Christian Pape, der bereits im letzten Jahr (gemeinsam mit Ray Dolan vom University College London) den Max-Planck-Forschungspreis für seine bahnbrechenden Untersuchungen zu zellulären und molekularen Grundlagen von Furcht und Furchtgedächtnis erhalten hat, erwarten dürfen.

## Literatur

- Meis, S., Bergado-Acosta, J. R., Yanagawa, Y., Obata, K., Stork, O. und Munsch, T. (2008): "Identification of a neuropeptide S responsive circuitry shaping amygdala activity via the endopiriform nucleus", *PLoS ONE*, vol. 3, no. 7, p. e2695.
- Okamura, N. und Reinscheid, R. K. (2007): "Neuropeptide S: a novel modulator of stress and arousal", *Stress*, vol. 10, no. 3, pp. 221-226.



**Abb 2: NPS in der Amygdala induziert anxiolytische Effekte und erleichtert die Extinktion konditionierter Furcht.** A. Das histologische Präparat verdeutlicht, dass fluoreszenzmarkiertes (Cy3) NPS, das lokal in die Laterale Amygdala (LA) der Maus appliziert wurde, vor allem im Bereich der LA nachzuweisen ist, ohne in nennenswerten Konzentrationen in die Basolaterale Amygdala (BLA) bzw. die Zentrale Amygdala (CeA) zu diffundieren. B. Rolle von exogenem und endogenem NPS auf das Angstverhalten im Offenfeld (Open Field)-Test. Dieser Test gestattet nicht nur Aussagen über die allgemeine lokomotorische Aktivität, sondern auch über angstähnliches Verhalten, wobei sich ängstliche Tiere vor allem in der Randzone der Testbox aufhalten, wohingegen weniger ängstliche Tiere verstärkt das Zentrum der Testbox erkunden. Wie die Bewegungspfade repräsentativer Tiere verdeutlichen, erkunden Mäuse, denen NPS in die LA appliziert wurde, das Zentrum der Versuchsanlage in stärkerem Maße als kontrollbehandelte Mäuse (NaCl). Werden hingegen die NPS-Rezeptoren durch die lokale Gabe eines spezifischen Antagonisten (SHA68) blockiert, so halten sich die Tiere verstärkt im Randbereich auf. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass sowohl exogenes als auch endogenes NPS angstlösende Wirkungen auf Ebene der LA haben. C. Konditionierte Furchtantworten nehmen während des Extinktionslernens ab (Extinktion) und können kontextabhängig wieder hergestellt werden. Lokales NPS in der Amygdala hat keine Veränderungen der initialen konditionierten Furchtantworten zur Folge, bewirkt jedoch eine beschleunigte Furchtextinktion. Der NPS-Antagonist (SHA68) induziert hingegen eine Beeinträchtigung der Furchtextinktion. Dargestellt sind die Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) der Furchtantworten („freezing“) in Mäusen nach Pawlowscher Furchtkonditionierung (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ).

Xu, Y. L., Reinscheid, R. K., Huitron-Resendiz, S., Clark, S. D., Wang, Z., Lin, S. H., Brucher, F. A., Zeng, J., Ly, N. K., Henriksen, S. J., de Lecea, L. und Civelli, O. (2004): "Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects", *Neuron*, vol. 43, no. 4, pp. 487-497.

## Kurzbiografien

**Kay Jüngling:** 1997 bis 2002 Studium der Biologie an der Ruhr-Universität Bochum mit dem Schwerpunkt Zellbiologie. Von 2002 bis 2006 Promotion in Biologie an der Ruhr-Universität Bochum in der Arbeitsgruppe von Dr. K. Gottmann. Titel der Dissertation: „Molekulare Mechanismen von Synaptogeneseprozessen“. Während der Promotion Stipendiat im DFG Graduiertenkolleg 736: „Development and Plasticity of the Nervous System“.

Anschließend Post-Doc bei K. Gottmann an der Heinrich-Heine Universität Düssel-



dorf. Seit Mitte 2006 Post-Doc bei Prof. H.-C. Pape an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.



**Dr. Thomas Seidenbecher:** 1981-1986 Studium der Biologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Diplom: „Untersuchungen zum Einfluss der Gruppengröße auf Enzymaktivitäten in der Niere der Labormaus“). 1989-1995 Doktorarbeit am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung in Magdeburg (Promotion: „Modulation der LTP im Hippocampus der Ratte durch appetitive und aversive



Stimuli“). 1996-2004 Postdoktorand am Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg bei Prof. H.-C. Pape. Seit 2005 Postdoktorand am Institut für Physiologie I der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Untersuchungen neuronaler Aktivitäten für die Organisation von Furchtgedächtnis und Extinktion).

**Hans-Christian Pape:** hat Biologie an der Ruhr-Universität Bochum studiert, in der Abteilung für Neurophysiologie von Ulf Eysel an der Medizinischen Fakultät promoviert (1986) und in Physiologie habilitiert (2003). 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 und Jürgen Deckert/Würzburg initiierte und als Sprecher vertritt. Auszeichnungen: 1990 Bennisgen-Förderpreis NRW, 1993 Heisenberg-Stipendium der DFG, 1997 Forschungspreis der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1999 Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG, 2006 Lehrer des Jahres Universität Münster, 2007 Max-Planck-Forschungspreis.

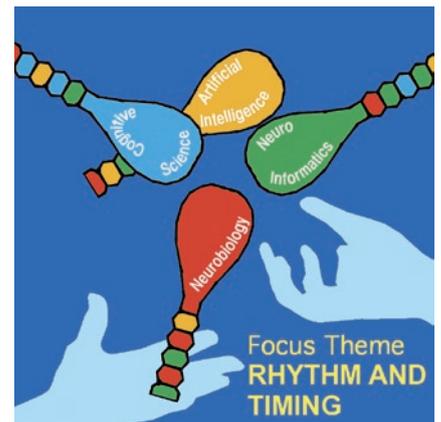
## IK2009 – Rhythm and Timing 6. – 13. März, 2009 Günne/Möhneseesee

Das Interdisziplinäre Kolleg (IK) ist ein jährliches einwöchiges Frühjahrsseminar, in dem ein intensives aktuelles Kursprogramm in den Fächern Neurobiologie, Neuroinformatik, Kognitionswissenschaften / Psychologie, Künstliche Intelligenz, Robotik und Philosophie. Es richtet sich an Studenten, Doktoranden und Wissenschaftler. Die Kombination von Geisteswissenschaften, Naturwissenschaften und Technologie führt zu einem lebendigen Dialog und neuen Vernetzungen zwischen den einzelnen Disziplinen. Die Teilnehmer kommen hauptsächlich aus Europa, die Dozenten aus der ganzen Welt. Kurssprache ist Englisch. Die Kurse umfassen aktuelle Einführungen in die Hauptbereiche sowie Spezialkurse aus den verschiedenen Disziplinen zum Fokusthema, welches jedes Jahr wechselt. Und nicht zuletzt ist das IK ein einmaliges soziales Event. In den Abenden können die Teilnehmer die sehr spezielle Atmosphäre genießen: beim Bier, in der Jam-Session, beim Tischtennis, an der Kegelbahn oder im Schwimmbad

können die Querverbindungen des Tages aufgenommen und vertieft werden.

### Fokus Thema: Rhythm and Timing

Wir leben: wir atmen, wir laufen, wir sprechen und denken – unser ganzes Dasein entfaltet sich im Fluss der Zeit. Dies ist so trivial und gleichzeitig schwer zu verstehen. Das IK 2009 stellt sich den wissenschaftlichen Fragen zum Thema Zeit. Die Kurse umfassen die Vielfalt des Rätsels Zeit: Biologische Uhren und Rhythmen, Zeitverarbeitung in biologischen und künstlichen neuronalen Netzen, Sprache und soziale Interaktion, Oszillation und Synchronisation in Neuronen, Hirnen, Körpern und Gesellschaften, Metrum in Musik und Tanz, Subjektive Erfahrung von Zeit, Planen, Handeln und Entscheiden in Systemen künstlicher Intelligenz, Bedeutung der Zeit in Physik und Philosophie. Verschiedene Methodenkurse zeigen wissenschaftliche Ansätze zum Behandeln der Zeit. Praktika in Musik, Tanz und Kunst bilden ein bodenständiges Gegengewicht zur geballten Theorie.



Detaillierte Informationen und Anmeldung über [www.ik2009.de](http://www.ik2009.de)

Frühbucher-Rabatt bis 11. Januar 2009!

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Thomas Kammer**

Klinik fuer Psychiatrie und

Psychotherapie III

Universitaet Ulm

Leimgrubenweg 12

89075 Ulm

Tel.: 0731 500-61544

Fax: 0731 500-61542

E-Mail: [thomas.kammer@uni-ulm.de](mailto:thomas.kammer@uni-ulm.de)