Wer legt den Schalter im Gehirn um?

Welche Nervenzellen im Gehirn sind an der Entstehung von Angst beteiligt und wie legen sie diesen Schalter um, wen die Gefahr vorbei ist? Diese Frage interessiert die Forschende um Prof. Ingrid Ehrlich am Institut für Biomaterialien und Biomolekulare Systeme (IBBS) der Universität Stuttgart / Abteilung Neurobiologie. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftler*innen vom Friedrich Miescher Institut in Basel (Schweiz), dem National Institute of Health (USA) und der Medizinischen Universität Innsbruck (Österreich) haben sie Ihre neuen Erkenntnisse in den Fachzeitschriften Nature und eLife publiziert.

Wir alle kennen das: Machen wir eine schlechte Erfahrung, können eigentlich wenig bedrohliche Phänomene uns auf einmal Angst einflößen. Wenn in der Folge nichts Bedrohliches mehr passiert, können wir jedoch lernen, uns nicht mehr zu fürchten. Dieser Schutzmechanismus hält uns normalerweise von realen Gefahren fern. Funktioniert er jedoch nicht richtig, kann dies zu psychischen Störungen wie Angst- und posttraumatischen Belastungsstörungen führen.

Doch welche Nervenzellen im Gehirn sind an dem Schutzmechanismus beteiligt und wie legen sie den Schalter um? Um dies herauszufinden, nutzen die Forschenden den Umstand, dass Labormäuse durch Konditionierung wie Menschen lernen, sich vor einem Ton zu fürchten. Wird der Ton in Folge nicht mehr mit einem aversiven Ereignis gepaart, lernen die Mäuse, sich nicht mehr zu fürchten. Dieser Prozess wird Extinktion genannt. Es ist bekannt, dass unterschiedliche Schaltkreise im Gehirn an Furchtlernen und Extinktion beteiligt sind. Wie diese genau interagieren, war jedoch noch unklar.

Schon seit längerem hatte die Forschungsgruppe von Prof. Ehrlich dabei spezifische Gehirnzellen im Visier, die sogenannten Interkalierten Zellen. Diese liegen in mehreren Gruppen (Clustern) wie ein Netz um die Amygdala, eine Gehirnregion, die Furcht- und emotionales Verhalten steuert. In der Nature Publikation konnten die Kooperationspartner nun zeigen, dass ein spezifisches Cluster der Interkalierten Zellen aktiv wird, wenn die Mäuse den Ton mit dem aversiven Reiz verbinden und eine Furchtreaktion auf den Ton zeigen. Wenn die Mäuse lernen, sich nicht mehr zu fürchten, wird ein anderes Cluster aktiv.

„Wir vermuteten, dass sich die beiden Cluster Interkalierter Zellen gegenseitig beeinflussen und andere Nervenzellen in- und außerhalb der Amygdala unterschiedlich regulieren“, sagt Prof. Ingrid Ehrlich. „Durch experimentelle Manipulation der Zellen fanden wir nun in der Tat heraus, dass sich die beiden Cluster gegenseitig hemmen- ist das eine aktiv, wird das andere abgeschaltet und umgekehrt. Aus diesem Tauziehen geht ein Zellcluster als Gewinner hervor. Dieses steuert dann über seine spezifischen Verbindungen zu nachgeschalteten Nervenzellen das Furchtverhalten.“

Die Besonderheit Interkalierter Zellen besteht darin, dass Sie starke Verbindungen aus einem Gehirngebiet erhalten, das mit Lernen und Gedächtnis im Zusammenhang steht, dem dopaminergen Mittelhirn. Dopamin-produzierende Zellen sind insbesondere dann aktiv, wenn etwas Unerwartetes passiert - so auch beim Extinktionslernen. In der in eLife Publikation wurde untersucht, welchen Effekt die Wirkung von Dopamin auf Interkalierte Zellkluster beim Extinktionslernen hat. „Zunächst machten die Forschenden die erstaunliche Entdeckung, dass neben Dopamin noch andere Botenstoffe (hauptsächlich der hemmende Botenstoff GABA) auf Interkalierte Zellen ausgeschüttet werden. Dopamin selbst reguliert die Aktivität und die Interaktion zwischen Interkalierten Zellclustern. Beim Extinktionslernen verändert sich der Effekt der Botenstoffe: Das Zellcluster, das bei Furcht aktiv ist, wird stärker durch GABA gehemmt und zusätzlich wird seine Hemmung auf das bei Extinktion aktive Cluster durch Dopamin verringert. „Dies legt nahe, dass die Eingänge vom dopaminergen Mittelhirn das Tauziehen zwischen den Interkalierten Zellen entscheiden können“, vermutet Ehrlich.

Um die komplexen Zusammenhänge im Zusammenspiel präziser neuronaler Netzwerke im Kontext von Lernverhalten zu verstehen, kombinierten die Forschenden aktuelle Techniken aus den Neurowissenschaften wie genetische Manipulationen, opto- und chemogenetische Methoden sowie funktionelle bildgebende und anatomische Verfahren. „Unsere erfolgreiche Zusammenarbeit in international vernetzen Teams war dabei hilfreich und entscheidend“, betont Ehrlich.

Da es Interkalierte Zellen auch im menschlichen Gehirn gibt, legen die Ergebnisse nahe, dass eine Fehlregulation ihrer Interaktion und der Balance ihrer Aktivität eine Rolle bei neuropsychiatrischen Erkrankungen spielen kann. Die Befunde könnten somit neue Hinweise für Therapieansätze liefern.

Originalpublikationen:

Hagihara KM, Bukalo O, Zeller M, Aksoy-Aksel A, Karalis N, Limoges A, Rigg T, Campbell T, Mendez A, Weinholtz C, Mahn M, Zweifel LS, Palmiter RD, Ehrlich I, Lüthi A, Holmes A. (2021) Intercalated amygdala clusters orchestrate a switch in fear state. In: Nature, doi: 10.1038/s41586-021-03593-1

Aksoy-Aksel A, Gall A, Seewald A, Ferraguti F, Ehrlich I. (2021) Midbrain dopaminergic inputs gate amygdala intercalated cell clusters by distinct and cooperative mechanisms in male mice. In: eLife 2021;10:e63708. doi: 10.7554/eLife.63708

Pressemitteilung

17.06.2021
Quelle: Universität Stuttgart

Weitere Informationen

Universität Stuttgart

Fachlicher Kontakt:
Prof. Ingrid Ehrlich
Institut für Biomaterialien und Biomolekulare Systeme
Abt. Neurobiologie
Tel.: +49 (0)711 685 6500

Pressekontakt:
Andrea Mayer-Grenu
Wissenschaftsreferentin, Forschungspublikationen
Tel.: +49 (0)711 685 82176

- Universität Stuttgart