



Eine von vielen Ängsten, die Höhenangst. Ein FWF-Projekt erforscht neue Therapie-Ansätze von Angstzuständen. © Shutterstock/Martina Vutthiek

Schreck lass nach! Neues aus der Angstforschung

28.09.2015

Innsbruck/Wien (FWF) - Die gezielte Beeinflussung von Genaktivierungen und zellulären Signalwegen bietet einen neuen Ansatz in der Therapie von Angstzuständen. Das zeigen aktuelle Ergebnisse eines Projekts des Wissenschaftsfonds FWF.

"Auslöschung" (extinction) ist eine klassische Methode der Angsttherapie: Erinnerungen an negative - angstzeugende - Erfahrungen werden dabei durch wiederholte positive Erlebnisse, durch neues Lernen, quasi überschrieben. Wer von einem Hund gebissen wurde, hat Angst vor Hunden. Wer danach aber viele problemlose Begegnungen mit Hunden hat, kann so die Angst besiegen. So einfach das klingt und so effizient es auch helfen kann - nicht für jede Person klappt das gleich gut. Warum das so ist und was man dagegen tun kann, interessierte Nicolas Singewald in dem FWF-Projekt "Epigenetische Mechanismen gestörter Gedächtnisregulation" des Spezialforschungsbereichs (SFB) "Cell signaling in chronic CNS disorders".

Acetyl gegen Angst

Ganz speziell fokussierte das Team um Singewald dabei auf epigenetische Effekte, also Veränderungen des Erbguts, die im Laufe eines Lebens erworben werden. Konkret untersuchten sie eine chemische Veränderung (Acetylierung) von bestimmten DNA-assoziierten Proteinen (Histone), für die es Hinweise gibt, dass sie Angstausschöpfung positiv beeinflusst. Singewalds Team gelang nun nicht nur der Nachweis, dass diese chemische Modifikation eine gestörte Angstausschöpfung stärken und korrigieren kann, sondern gemeinsam mit internationalen Kolleginnen und Kollegen konnten sie auch wichtige zelluläre Mechanismen identifizieren, die dazu beitragen.

Angsthasen unter den Mäusen

Wesentlich für die Arbeit von Singewalds Team war ein ganz bestimmter Mausstamm (129S1/SvImJ), den die Forschungsgruppe zuvor zusammen mit dem US Hirnforscher Andrew Holmes identifiziert hatte. Dieser Stamm besitzt - ähnlich wie Angstpatientinnen und -patienten - eine eingeschränkte Fähigkeit zur Angstausschöpfung und erlaubte es der Gruppe so, die zellulären und molekularen Mechanismen zu identifizieren, die eine Angsttherapie fördern können. Tatsächlich konnten die Forscherinnen und Forscher zunächst zeigen, dass eine verstärkte Acetylierung von Histonen die Angstausschöpfung in diesen Mäusen förderte - es also einen ganz klaren Zusammenhang zwischen epigenetischen Modifikationen und Korrektur gestörter Ausschöpfung gibt. Welche zellulären und molekularen Prozesse dazu beitragen, entschlüsselte die Gruppe dann in weiteren überzeugenden Experimenten.

Verwaiste Rezeptoren

So gelang es dem Team zu zeigen, dass nach der Acetylierung der Histone ganz bestimmte Gene an der Angstausschöpfung beteiligt werden. "Tatsächlich fanden wir die Beteiligung von Genen, deren Genprodukte die Plastizität von Nervenenden - den Synapsen - beeinflussen. Zusätzlich entdeckten wir, dass Gene für bisher gänzlich unbekannte Rezeptoren eine Rolle spielten. Jetzt fragen wir uns, welche Botenstoffe wohl diese Rezeptoren aktivieren", erläutert Singewald die Ergebnisse. In zusätzlichen Studien wurden noch weitere molekulare Player entdeckt, die einen Einfluss auf Angstausschöpfung haben könnten: RNAs. Für gewöhnlich sorgen diese für die Übersetzung genetischer Codes in den Aufbau von Proteinen, doch seit langem ist bekannt, dass es auch RNAs mit anderen Funktionen gibt. Genau solche RNAs (ncRNAs und miRNAs) waren es, die Singewald und Kooperationspartner innerhalb des SFBs als Beteiligte bei der Angstausschöpfung identifizieren konnten.

Therapiekonzept

Doch auch die Beteiligung von Rezeptoren, die durch bestimmte Neurotransmitter, wie z. B. Dopamin aktiviert werden, wurde entdeckt. Daraus leitete das Team auch ein Konzept zur Behandlung von gestörter Ausschöpfung ab, das möglicherweise für den Menschen nutzbar wäre. Dazu Singewald: "Für die Überprüfung dieses Behandlungskonzepts machten wir uns zunutze, dass es ein zugelassenes (Parkinson)Medikament gibt, das einen aktivierenden Einfluss auf Dopamin-abhängige Signalwege ausübt." Gemeinsam mit internationalen Kolleginnen und Kollegen konnten damit durchaus überzeugende Ergebnisse erzielt werden, wie Singewald darlegt: "Wir konnten sowohl im Mausmodell als auch zunächst an gesunden Menschen zeigen, dass dieses Therapiekonzept langanhaltend wirken könnte."

Insgesamt deuten die Ergebnisse dieses Projekts des FWF an, dass die Verstärkung bestimmter zellulärer und (epi)genetischer Vorgänge einen neuen Ansatz in der Angsttherapie darstellt. Personen, bei denen Therapiekonzepte auf Basis von Angstausschöpfung, wie z. B. Expositionstherapie, nicht optimal funktionieren, bietet sich so zukünftig vielleicht neue Hoffnung, ihren krankhaften Ängsten effektiver beizukommen.

Zur Person

Nicolas Singewald (<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/singewald.html>) leitet die Neuropharmacology Research Group (<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/neuropharmacologyprojects.html>) am Department of Pharmacology and Toxicology (<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/>) der Universität Innsbruck. Sein Arbeitsschwerpunkt liegt in den Bereichen der neuronalen Signalverarbeitung sowie der Entwicklung neuer Therapiekonzepte bei neuropsychiatrischen Erkrankungen. Als Erwin-Schrödinger-Stipendiat des FWF konnte er in den frühen Jahren seiner Laufbahn am Department of Clinical Pharmacology (<http://www.pharm.ox.ac.uk>) der University of Oxford, UK, internationale Erfahrungen sammeln.

Spezialforschungsbereich

SFB-F44 - Cell signaling in chronic CNS disorders

Publikationen

Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. Singewald N, Schmuckermair C, Whittle N, Holmes A, Ressler KJ., Pharmacol Ther. 2015 May; 149:150-90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.004. Epub 2014;Dec 27. Review.

HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: where do we stand? Whittle N, Singewald N., Biochem Soc Trans. 2014 Apr;42(2):569-81. doi: 10.1042/BST20130233. Review.

Single dose of L-dopa makes extinction memories context-independent and prevents the return of fear. Haaker J, Gaburro S, Sah A, Gartmann N, Lonsdorf TB, Meier K, Singewald N, Pape HC, Morellini F, Kalisch R., Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 25;110(26):E2428-36. doi: 10.1073/pnas.1303061110. Epub 2013 Jun 10.

Individual differences in recovery from traumatic fear. Holmes A, Singewald N., Trends Neurosci. 2013 Jan; 36(1):23-31. doi: 10.1016/j.tins.2012.11.003. Epub 2012 Dec 19. Review.

Temporal factors in the extinction of fear in inbred mouse strains differing in extinction efficacy. Macpherson K, Whittle N, Camp M, Gunduz-Cinar O, Singewald N, Holmes A., Biol Mood Anxiety Disord. 2013 Jul 5;3(1):13. doi: 10.1186/2045-5380-3-13.

Deep brain stimulation, histone deacetylase inhibitors and glutamatergic drugs rescue resistance to fear extinction in a genetic mouse model. Whittle N, Schmuckermair C, Gunduz Cinar O, Hauschild M, Ferraguti F, Holmes A, Singewald N., Neuropharmacology. 2013 Jan;64:414-23. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.001. Epub 2012 Jun 18.

Rückfragehinweis:

Prof. Nicolas Singewald
Department of Pharmacology and Toxicology
Universität Innsbruck
Innrain 80/82
6020 Innsbruck
T +43 / 512 / 507 - 58802
E Nicolas.Singewald@uibk.ac.at
W <http://www.uibk.ac.at>

Der Wissenschaftsfonds FWF:

Marc Seumenicht
Haus der Forschung
Sensengasse 1
1090 Wien
T +43 / 1 / 505 67 40 - 8111
E marc.seumenicht@fwf.ac.at
W <http://www.fwf.ac.at>

Redaktion & Aussendung:

PR&D - Public Relations für Forschung & Bildung
Mariannengasse 8
1090 Wien
T +43 / 1 / 505 70 44
E contact@prd.at
W <http://www.prd.at>