



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Pharmakologische Beeinflussung von Acquisition und Extinktion
bei Fear Conditioning durch Blockade von L-Typ Calcium-Kanälen**

Autor: Sönke Alexander Mannhardt
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. D. Bartsch PhD.

Fear Conditioning ist die Paarung eines konditionierten Stimulus mit einem aversiven unkonditionierten Stimulus. Dies ist eine wichtige Form des pavlovschen Lernens und ist unter anderem durch die synaptische Plastizität in der Amygdala erklärbar. Der Erwerb von neuen Verknüpfungen zwischen einem konditionierenden und einem unkonditionierenden Stimulus steht im Zusammenhang mit dem Einfluss von Calcium durch NMDA-Rezeptoren und der damit verbundene Aktivierung von second messenger Kaskaden in den betreffenden Neuronen. Die Extinktion von Fear Conditioning schien auf Grund bisheriger Befunde weniger in Verbindung mit dem Calcium Einfluss durch NMDA-Rezeptoren zu stehen. Neuere Befunde wiesen stattdessen darauf hin, dass die intraneurale Erhöhung des Calciums durch Aktivität der L-Type Voltage Gated Calcium Channels (LVGCC) hier eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Dies wurde mit einer mutmaßlichen pharmakologischen Blockade der LVGCCs durch den spezifischen Inhibitor Nifedipin begründet. Die Acquisition der Angstkonditionierung wurde dabei nicht beeinflusst. In dieser Studie wurde der Effekt einer Nifedipin Applikation retrograd und anterograd des Beginns der Extinktion bei Fear Conditioning überprüft. Dazu wurden Mäuse mit einer subkutanen Injektion von 30 mg/kg Nifedipin, zu unterschiedlichen Zeitpunkten von zehn Stunden vor bis zwei Stunden nach Beginn der Extinktion, behandelt. Die Applikation von Nifedipin vor der Acquisition hatte keinen Einfluss auf den Erwerb der Angstkonditionierung. Auch die Injektion während und am Ende der zweistündigen Extinktionsphase beeinflusste die eigentliche Extinktion nicht. Die subkutane Gabe von 30 mg/kg Nifedipin bis zu vier Stunden und die intraperitoneale Applikation von 15 mg/kg Nifedipin bis zu zwei Stunden vor Beginn der Extinktion unterdrückten die Extinktion dagegen signifikant. Die Injektion des Nifedipins führte aber auch zu einer starken und anhaltenden Stressreaktion. Auf Grund der Pharmakokinetik des Nifedipin und der konsekutiven Induktion des Stressmarkers Corticosteron, lässt sich schließen, dass es hauptsächlich die Stressreaktion und nicht die Blockade der LVGCCs war, welche zur Unterdrückung der Extinktion beim Fear Conditioning führten. Die in dieser Studie ermittelten Daten unterstützen die Schlussfolgerungen anderer Arbeiten, welche zeigen, dass die Extinktion unter Stress nicht statt findet, die Acquisition von Angst jedoch unbeeinflusst bleibt. Diese Arbeit zeigt auch, dass eine pharmakologische Überprüfung der Aktivität von LVGCCs im Gehirn zur Erforschung des Mechanismus der Extinktion bei Fear Conditioning kein geeigneter Ansatz ist. Trotzdem sind die Resultate dieses Experimentes von generellem Interesse für das Verstehen von Angstkonditionierung und Angstgedächtnis, und sie rufen zu einer weiteren Erforschung der Rolle der LVGCCs im Gehirn bei Angstkonditionierung auf. Dabei werden vor allem spezifisch genetisch veränderte Tiermodelle benötigt werden, um die Rolle der LVGCCs in der Extinktion der Angstkonditionierung zu entschlüsseln.