

Christoph Wiest
Dr. med.

Investigation of behavioural phenotypes and neural mechanisms underlying acute stress

Einrichtung: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Kuner

Man stelle sich zwei verschiedenen Situationen vor. Bei einem Feuerwerk verursacht ein lauter Knall Wohlbehagen wohingegen ein Pistolenschuss bei einem Banküberfall Stress und Angst auslöst. Wie ist es möglich, dass ein und dasselbe Geräusch in unterschiedlichen Situationen so unterschiedlich interpretiert werden kann? In meinem Projekt geht es um neuronale Korrelate für Angst in Zebrafischen und die veränderte Verarbeitung sensorischer Stimuli unter verschiedenen Stresssituationen.

Zebrafische stellen ein viel versprechendes Tiermodell der Neurowissenschaften dar. Zebrafische vereinen evolutionär erhaltene Verhaltensweisen mit der Fähigkeit funktionelle nicht-invasive Zwei-Photonen-Mikroskopie durchzuführen und große neuronale Netzwerke zeitgleich darzustellen. Eine Vielfalt an Studien zu Stress und Angststörungen wurde in Säugetieren durchgeführt und der emotionalen Trias bestehend aus basolateraler Amygdala, medialem präfrontalem Kortex und ventralem Hippocampus wurde eine besondere Rolle in der Entstehung und Verarbeitung von Stress zugeordnet. Darüber hinaus wurden verschiedene Stresstests für erwachsene Zebrafische entwickelt; der bekannteste davon ist der „Novel Tank Diving Test“.

Meine Ergebnisse zeigen, dass 1-Monat alte Zebrafische dieselbe stereotypische Angstreaktion in einer neuen Umgebung zeigen wie ausgewachsene Fische. Diese Stressantwort besteht aus einem Abtauchen an den Grund des Gefäßes. In einer ungewohnten Umgebung verharren Zebrafische teils bewegungslos für einige Sekunden bis Minuten am Boden des Aquariums, bevor sie nach einer Gewöhnungsphase auch den Rest des Tanks erkunden. Dies geht auf ein angeborenes Verhalten zurück. Fische, die nahe der Wasseroberfläche schwimmen, sind potentiellen Fressfeinden gegenüber viel exponierter. Neben den Novel Tank Diving Tests wurden mechanische Vibrationen und verschiedene Arzneimittel angewandt, um Angstzustände zu simulieren. Ein medikamentös induzierter Angstzustand durch Forskolin oder IBMX ruft dieselben Verhaltensweisen hervor, die auch in einer neuen Umgebung beobachtet werden. Medikamente, die zur Therapie einer Angststörung eingesetzt werden, wie Buspiron, kehren Angst-assoziierte Verhaltensweisen

um. Buspiron bewirkt, dass Zebrafische näher an der Wasseroberfläche schwimmen, was für niedrigere Stresslevel spricht.

Darüber hinaus wurde die Reaktion auf mechanische Vibrationen getestet. Ungeachtet dessen mit welchem Arzneimittel die jeweilige Gruppe an Fischen vorbehandelt wurde, verursachten mechanische Vibrationen, dass Fische im Tank nach unten geschwommen sind. Während Fische, die mit Forskolin und IBMX vorbehandelt wurden, einen raschen Geschwindigkeitsanstieg gefolgt von einer Phase mit reduzierter Geschwindigkeit zeigten, schwammen Fische in der Buspiron Gruppe nicht langsamer. Buspiron scheint eine gesteigerte Resilienz gegenüber externen üblicherweise mit Gefahr assoziierten Stimuli auszulösen. Des Weiteren liefern meine Ergebnisse Hinweise auf gesteigerten Stress in immobilisierten juvenilen Zebrafischen in einem Zwei-Photonen Setup gemessen an der Herzfrequenz und virtuellen Geschwindigkeit.

Funktionell bildgebende Verfahren führten zu folgenden Ergebnissen: es gibt zwei definierte Neuronenpopulationen, die nach mechanischen Vibrationen vermehrte Aktivität zeigen – die Homologe im Zebrafisch für Amygdala und der mediale Abschnitt der Habenula. Dass die Amygdala auch im Zebrafisch eine Rolle bei der Verarbeitung von Stress und Angst spielt ist nicht verwunderlich. Umso interessanter ist hingegen die Rolle der Habenula. Im Gegensatz zu Säugetieren liegt die Habenula in Fischen exponiert und ist funktioneller Bildgebung leicht zugänglich. Diese Arbeit erweitert das herkömmliche Konzept, demzufolge die emotionale Triade für die Verarbeitung von Angst zuständig ist, um den medialen Anteil der Habenula. Weitere Studien, die die genaue Verarbeitung von Angstzuständen in der Habenula untersuchen, versprechen aufschlussreich zu sein.

Zusammenfassend habe ich in meiner Doktorarbeit verschiedene Angstexperimente für juvenile Zebrafische verifiziert, habe ein Zwei-Photonen Setup modifiziert um Vitalzeichen der Fische im Verlauf des Versuchs zu überwachen und habe zwei räumlich getrennte Neuronenpopulationen in der medialen Habenula und Amygdala identifiziert, die an der Verarbeitung von Angstzuständen maßgeblich beteiligt sind.